

МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

Е.А.Шубникова, Н.А.Юрина, Н.Б.Гусев

О.П.Балезина, Г.Б.Большакова

«МЫШЕЧНЫЕ ТКАНИ»

Москва, «Медицина», 2001

МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

Sarcos (греч.) - мясо
Myos (греч.) - мышца

- **Высокоспециализированная ткань**
- **Мезодермальное происхождение**
- **Состоит из:**
 - *мышечных клеток (или симпластов)*
 - *прослойк соединительной ткани*
- **Функция:**
 - *восприятие нервных импульсов*
 - *осуществление сокращения*

Происхождение тканей

Заварзин А.А.

Наиболее древние
общего назначения

- Эпителиальные
- Ткани внутренней среды

Более поздние
специализированные

- Мышечная (сократимость)
- Нервная (раздражимость)

Эволюция мышечных тканей

- В разных группах животных в процессе эволюции – неоднократное и независимое возникновение;
- Наиболее древние соматические и висцеральные – из эпителиально-мышечных клеток кожного и кишечного эпителиев;
- Настоящие мыш.клетки впервые дифференцируются у гребневиков

Эпителиально-мышечные клетки кишечнополостных

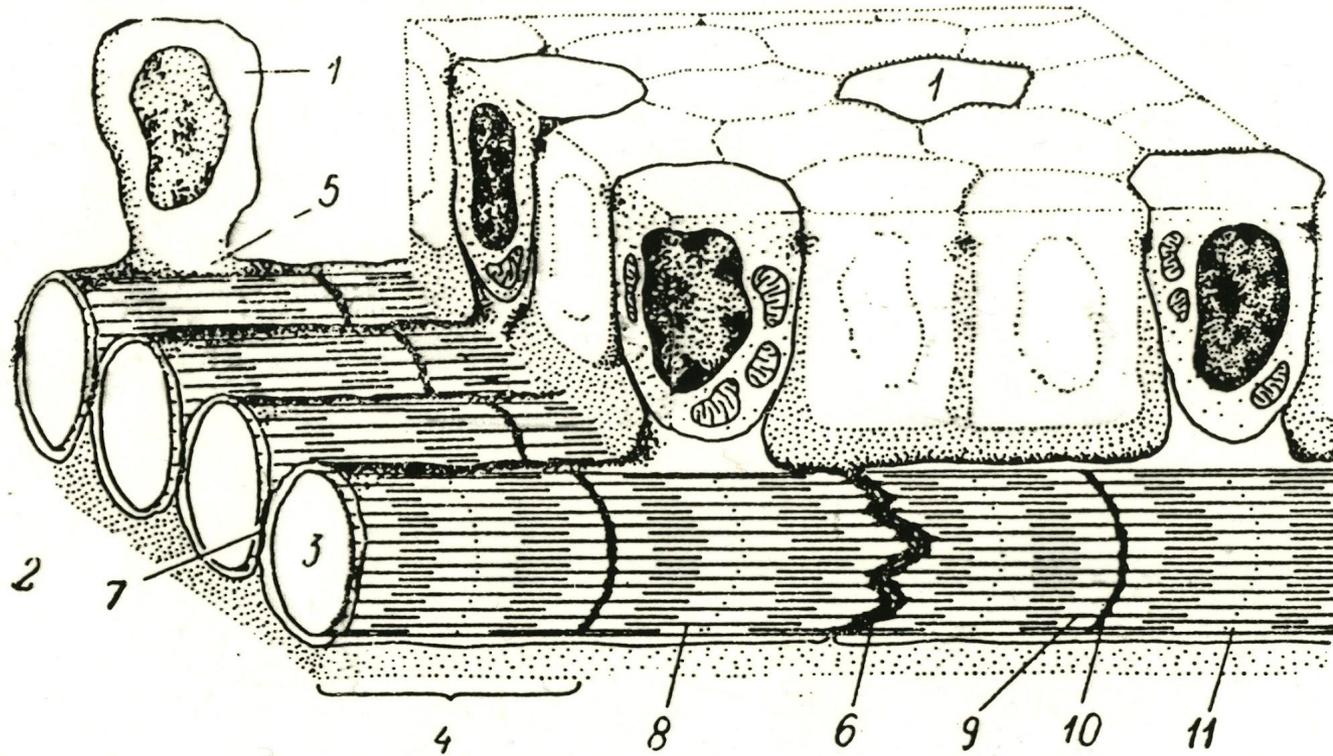
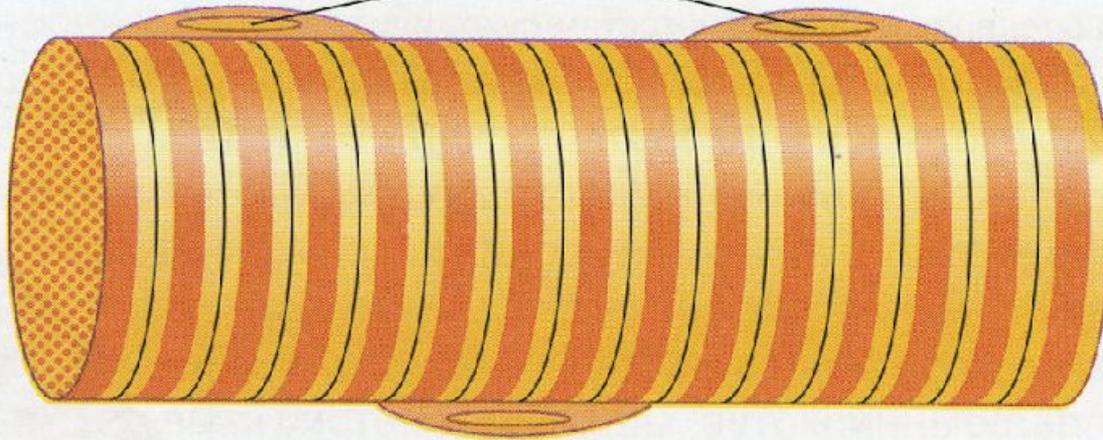


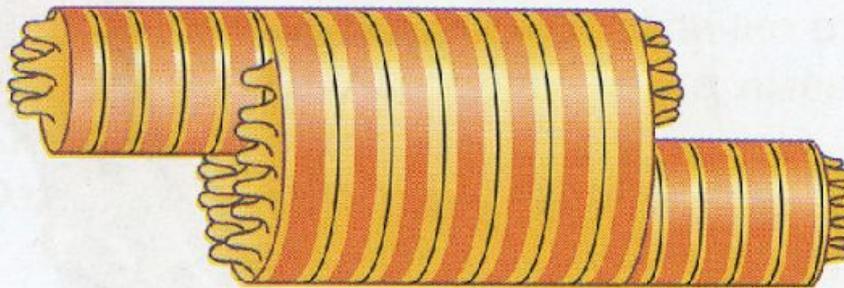
Рис. 76. Объемная схема ультраструктурной организации эпителиально-мышечных клеток медузы (вид сверху).

Гидра: в этих клетках нет поперечной исчерченности. Расположение их в эктодерме – вдоль тела, в энтодерме – поперечно.
Медузы: косо- и поперечно исчерченные миофибриллы

Множественные ядра



Волокно скелетной мышцы - Симпласт



Кардиомиоцит

Ядро

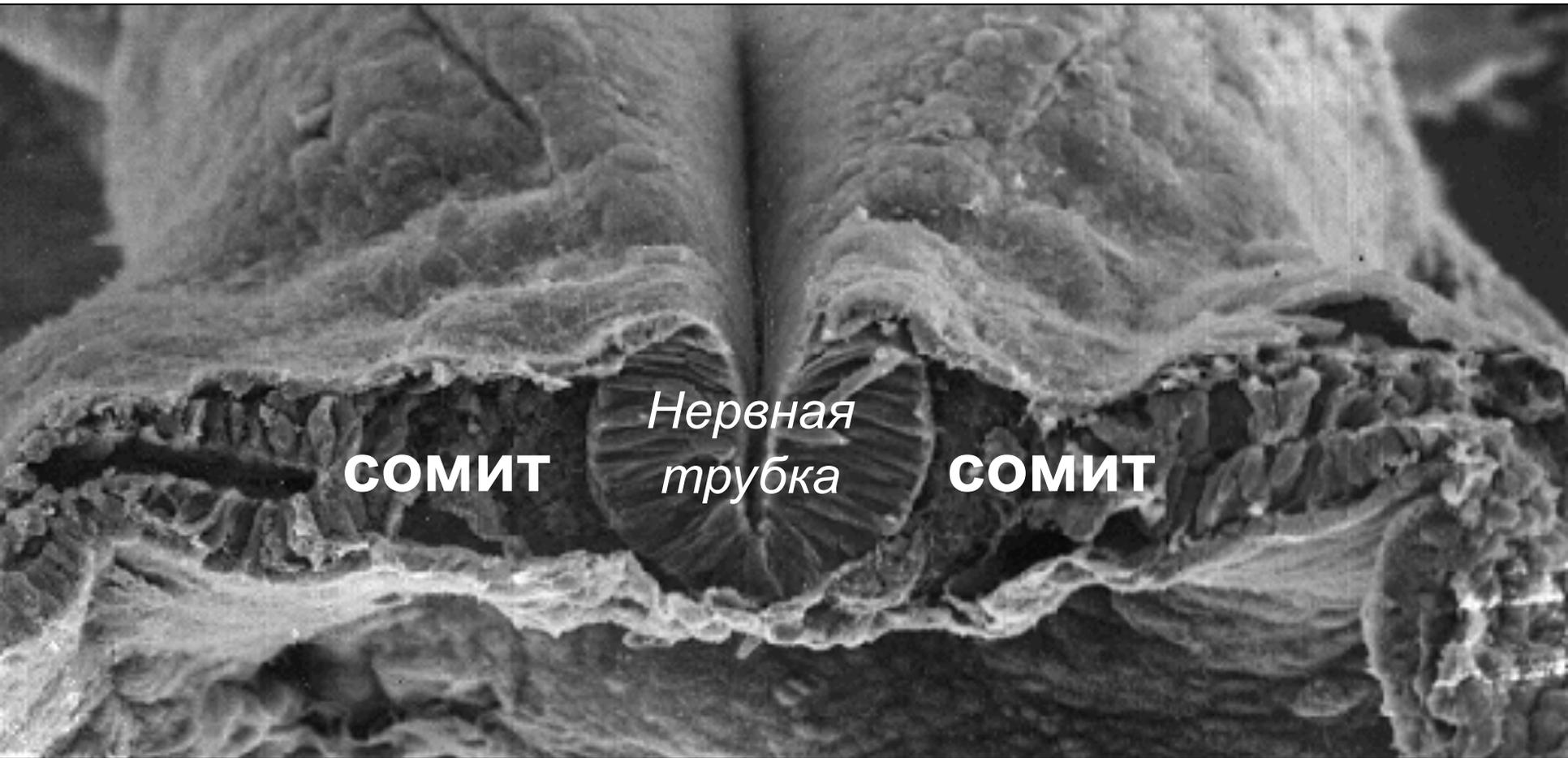


Гладкая мышечная клетка

ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ

- **СОМАТИЧЕСКОГО ТИПА** — из миотомов сомитов; **скелетная мускулатура**
- **ЦЕЛОМИЧЕСКОГО ТИПА** — из миокардиальной пластинки висцерального листка спланхнотома; **сердечная мышца**
- **МЕЗЕНХИМНОГО ТИПА** - из мезенхимы; **гладкие мышцы**

Сегментация мезодермы на сомиты (8E - мышь, 22E - человек)

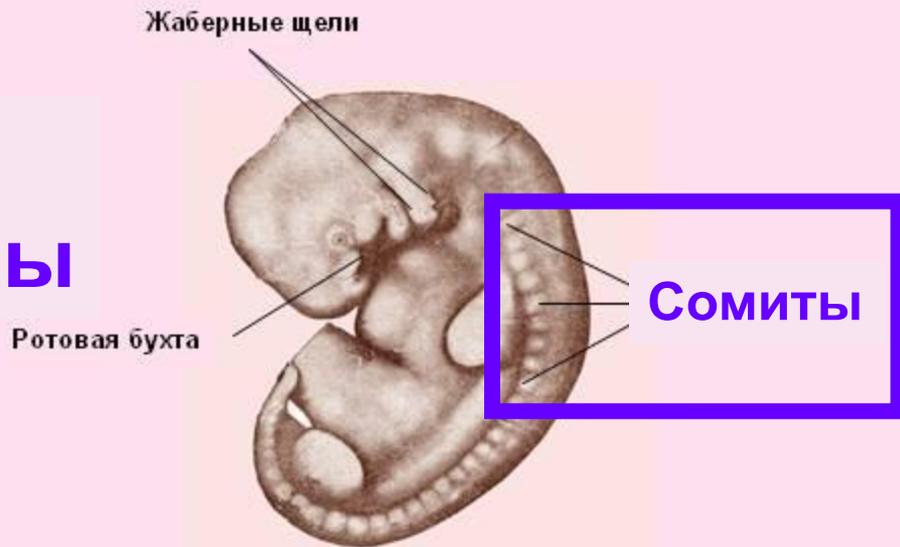


СОМИТ

*Нервная
трубка*

СОМИТ

Развитие мышечной системы



Эмбрион 4-х недель, 6 мм длины, 43-44 сомита

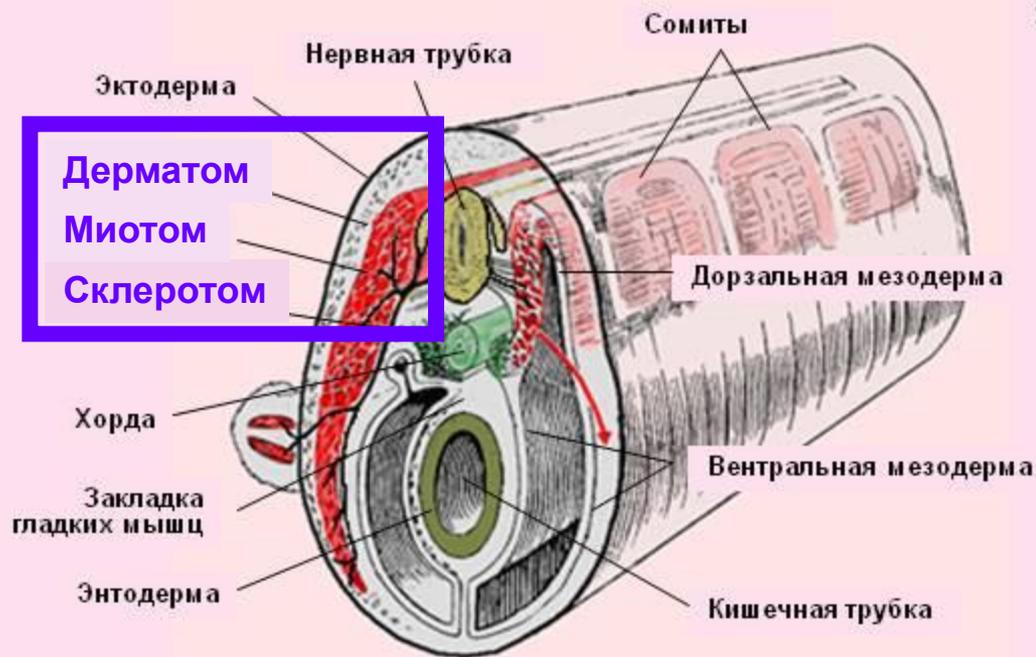
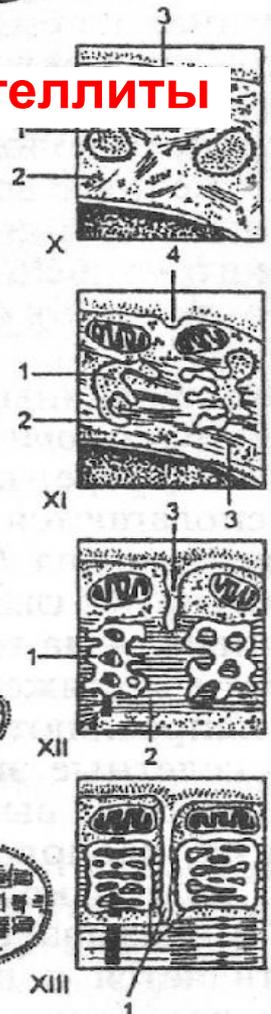
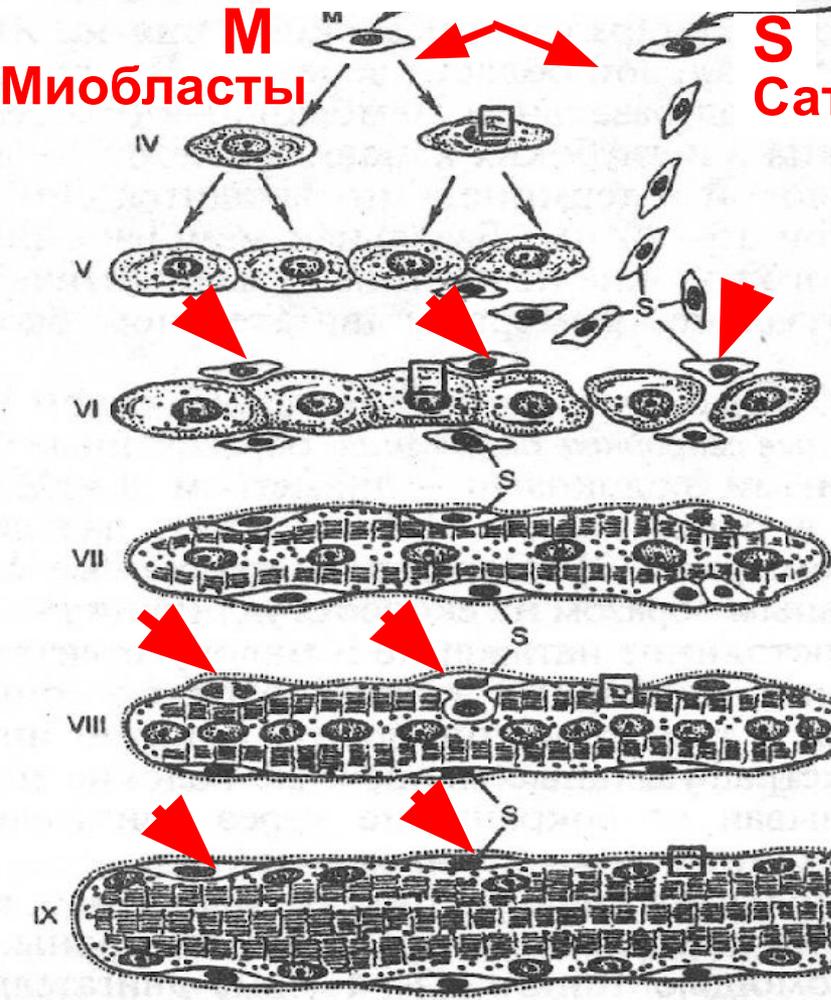


Схема закладки осевых органов

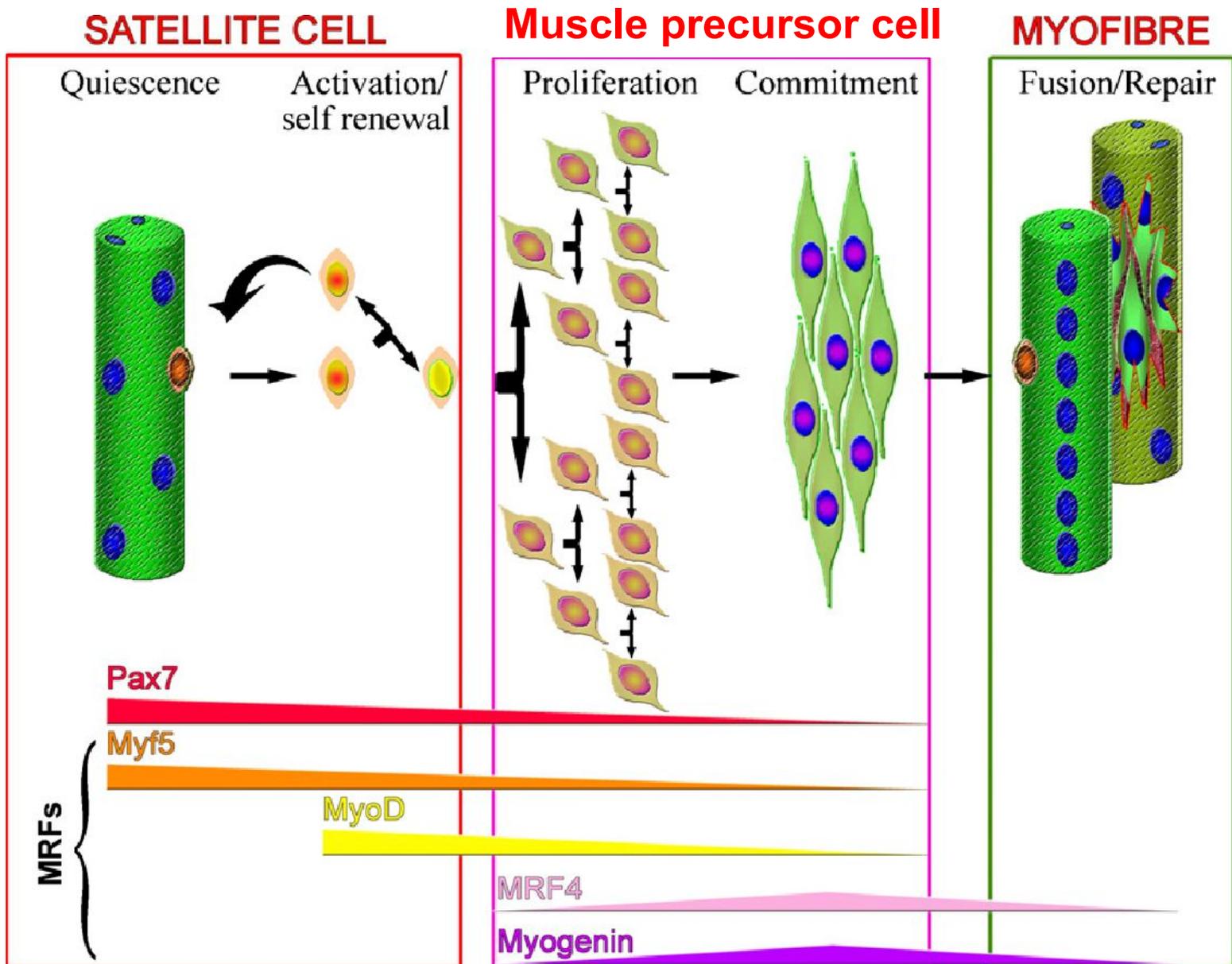
ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ МИОГЕНЕЗ



Миогенные клетки

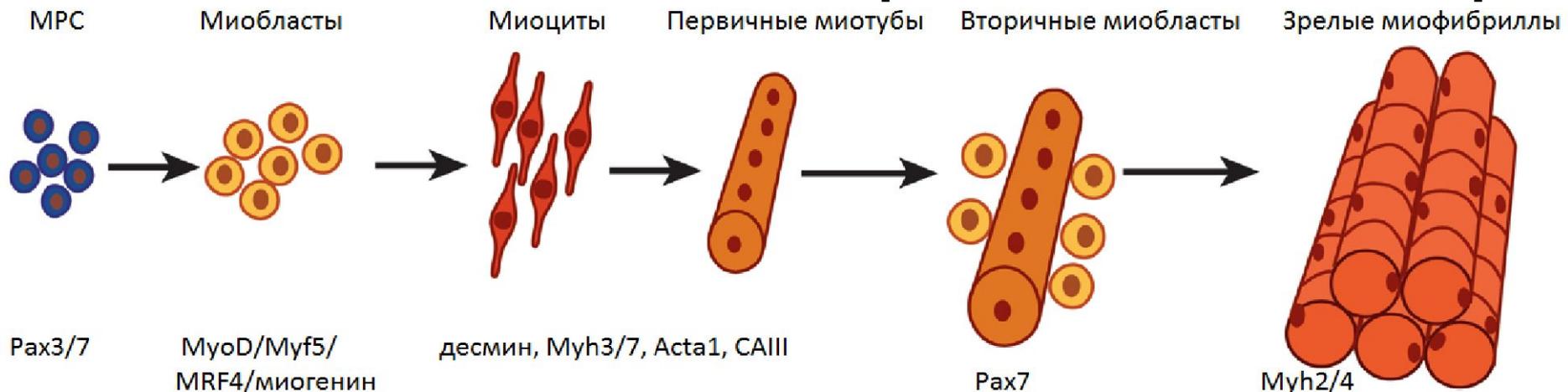


**ДИФФЕРЕНЦИРОВКА
СКЕЛЕТНОГО
МЫШЕЧНОГО
ВОЛОКНА**



Основные маркеры миогенных клеток-предшественников на разных стадиях формирования миофибрилл

[по Deries, Thorsteinsdóttir, 2016].

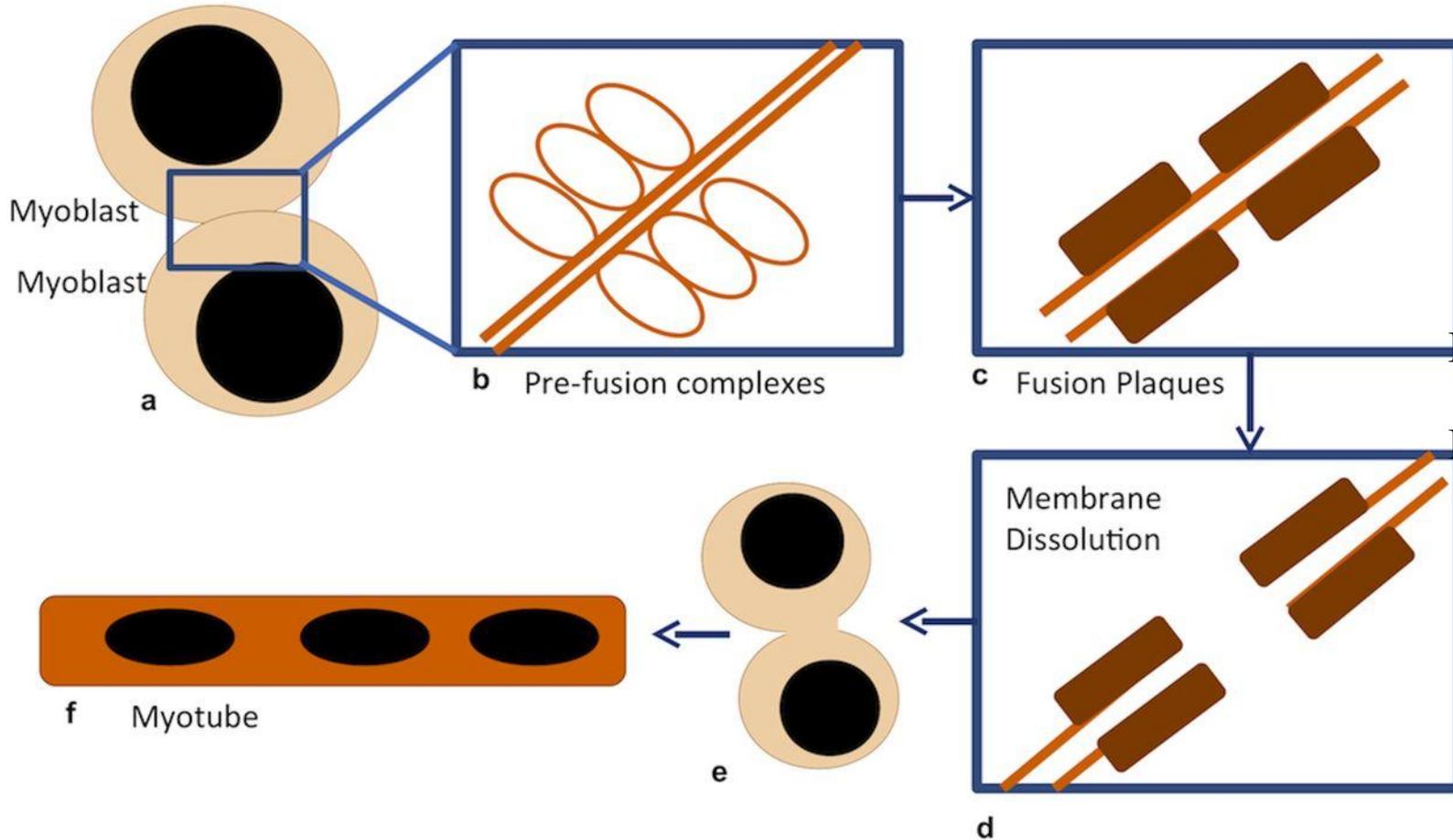


Сначала Pax-3 –положительные клетки дерматомиотома (первичные миобласты) экспрессируют *slow* MyHC и MyLC1 (*myosin light chain 1*) образуют мышцы медленного типа.

Затем часть Pax3-положительных клеток, вторичных миобластов, начинает экспрессировать Pax7, уровень экспрессии Pax3 при этом падает. В это время начинается экспрессия быстрых изоформ MyHC (Myh2, Myh4) . В результате экспрессируются и медленные (Myh7) и быстрые изоформы миозина, скелетный α -актин (Acta1), десмин, карбоангидраза III (CAIII) .

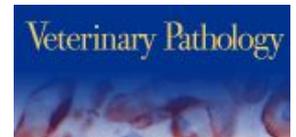
Появление первых синапсов – в период деления первичных миотубул

Эмбриогенез скелетной мышцы. Необходимы миогенин, PAX



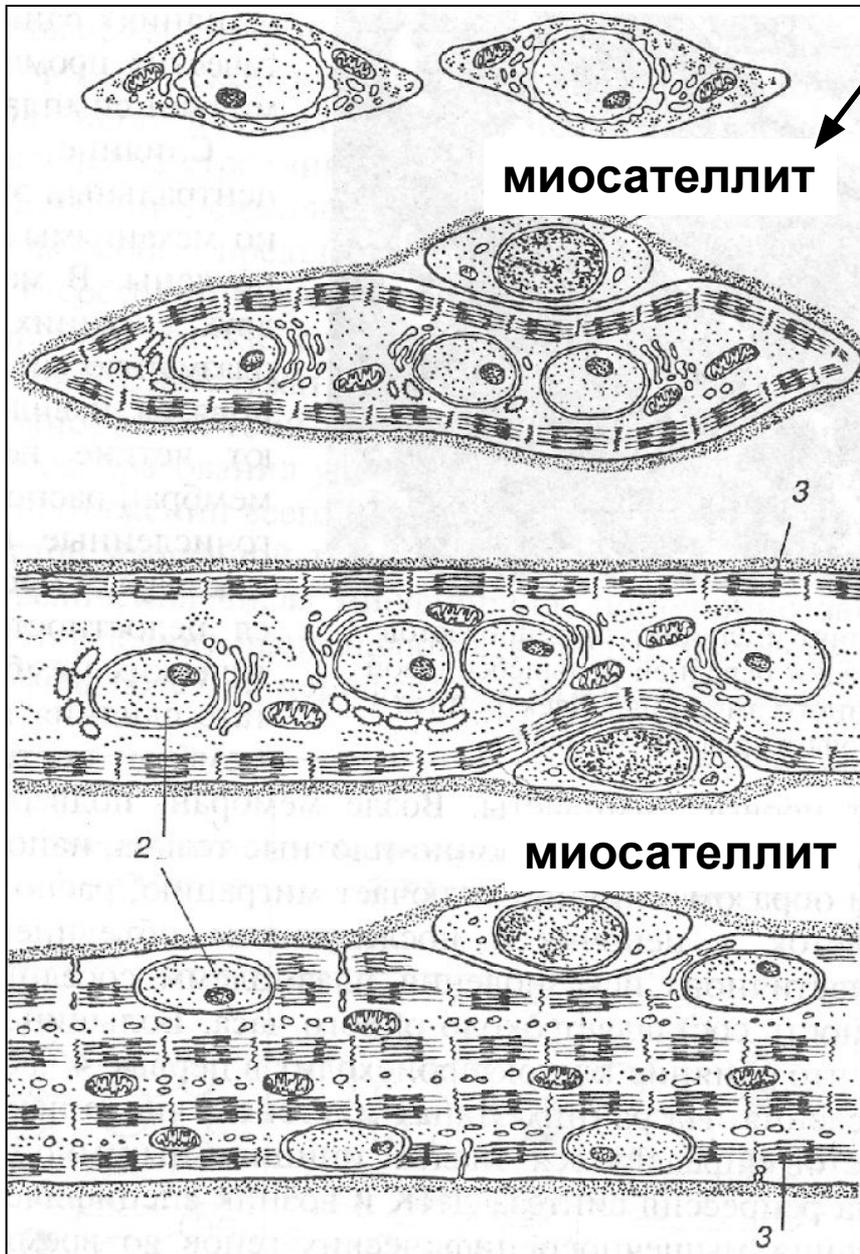
Присутствует
M-кадгерин.
Нужен Ca²⁺.

B. G. Caserto Vet Pathol 2013;50:806-826



СТАДИИ ГИСТОГЕНЕЗА

миогенные клетки
(из миотомов сомитов)



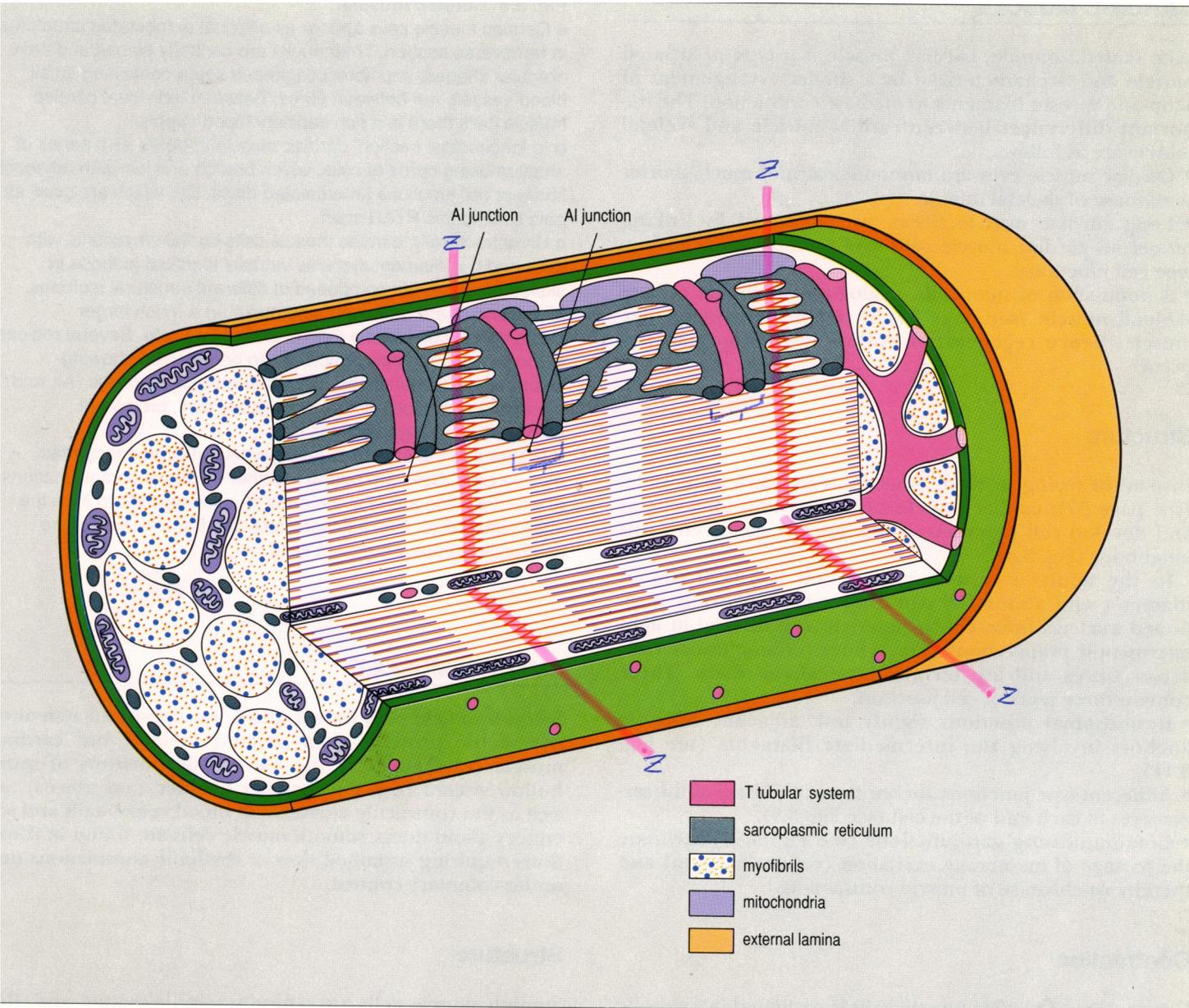
миосателлит

миобласты

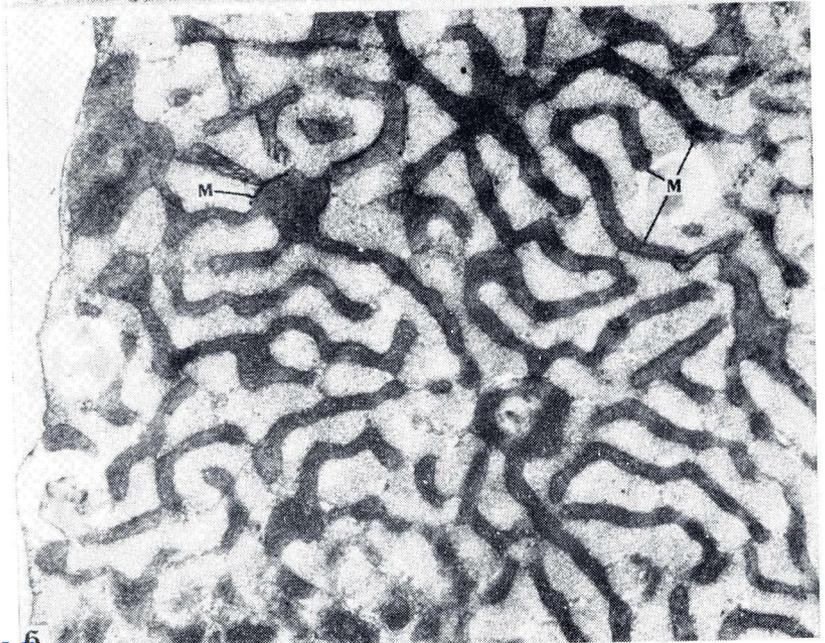
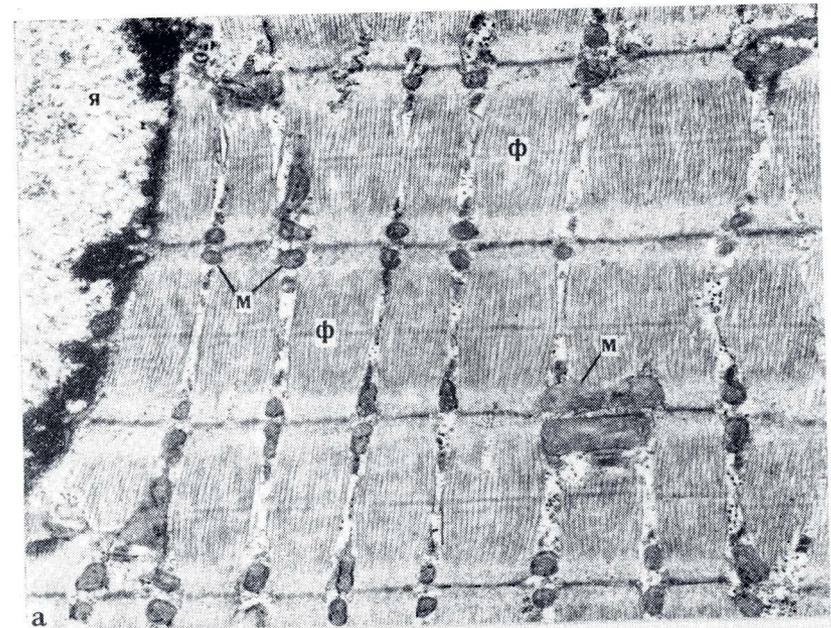
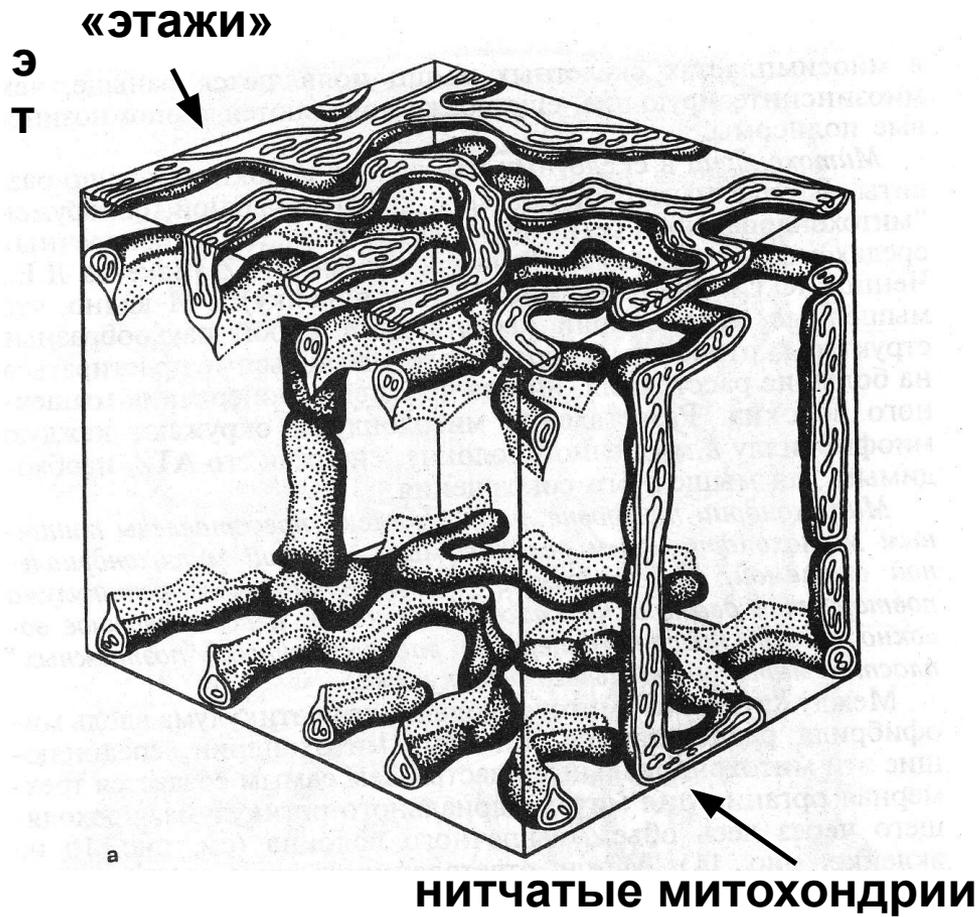
миосимпласты

миотубулы

зрелое
мышечное волокно

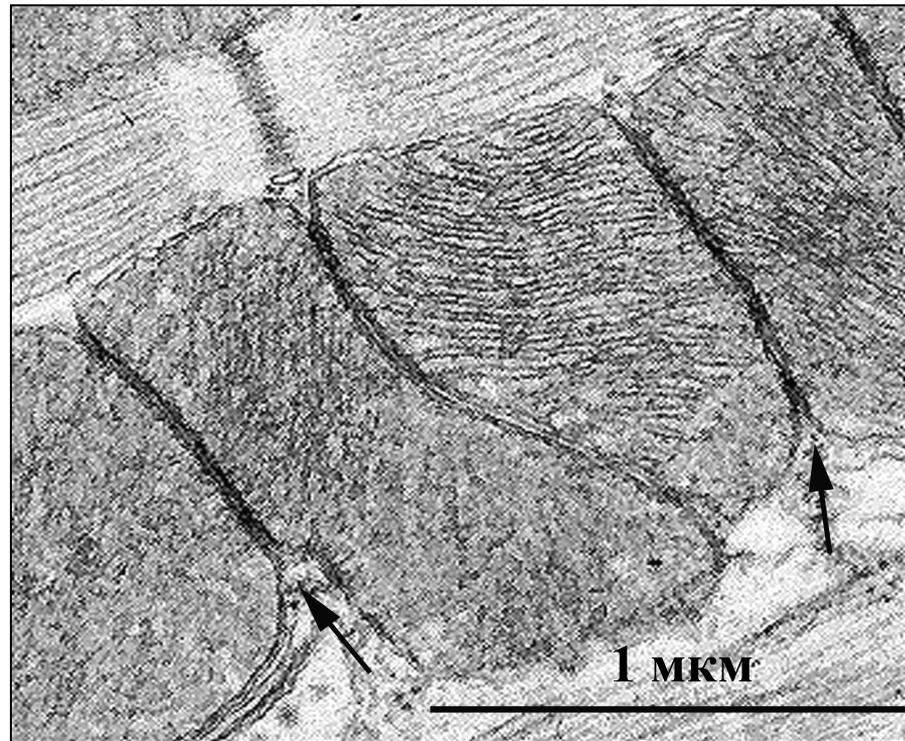
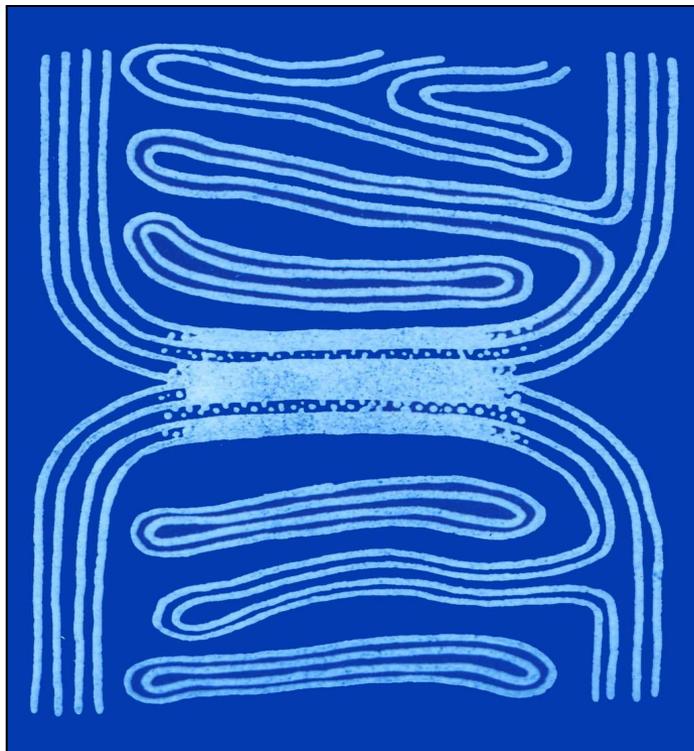


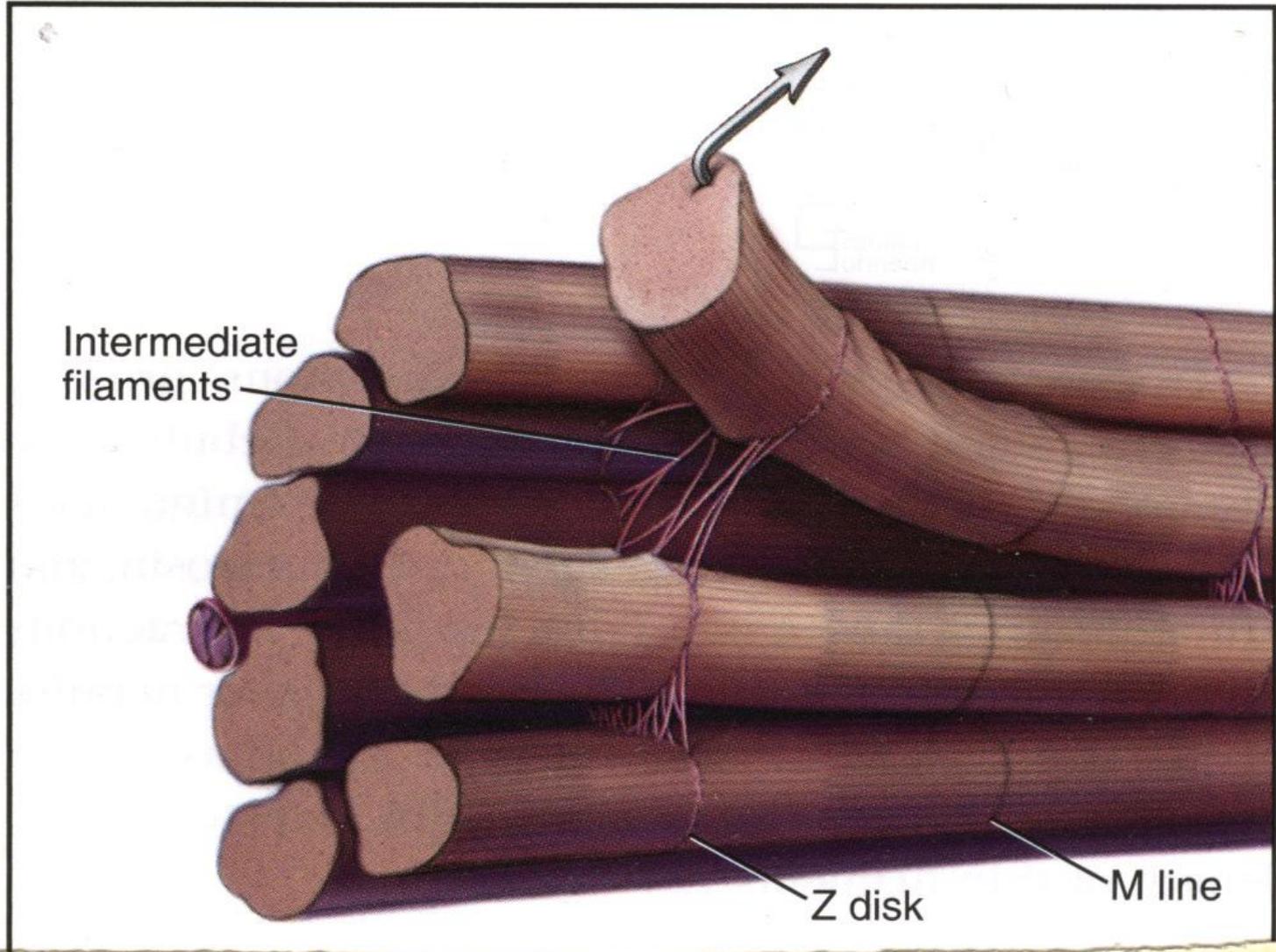
МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ РЕТИКУЛУМ



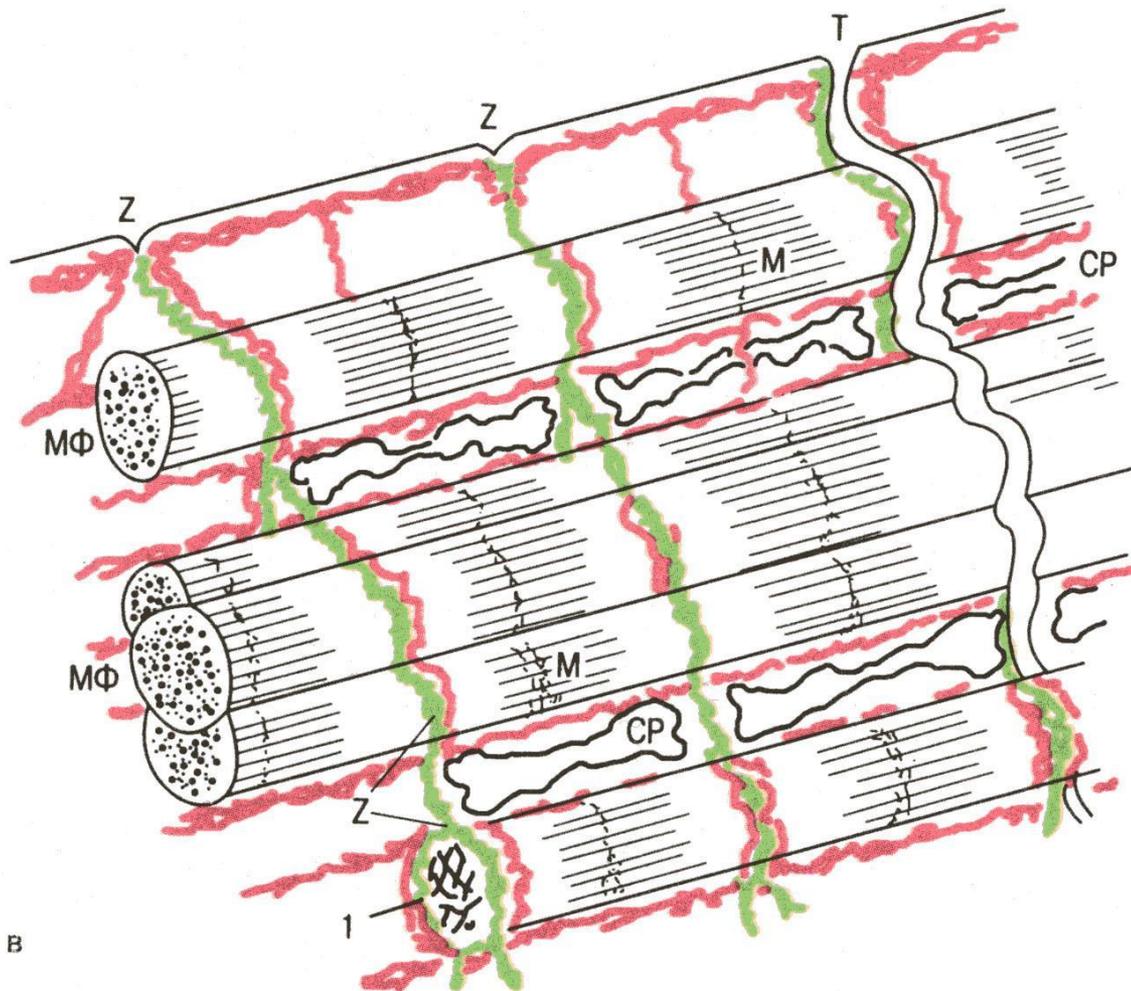
Межмитохондриальные контакты (ММК)

Строение межмитохондриального контакта (ММК)





Цитоскелет поперечно-полосатого мышечного волокна

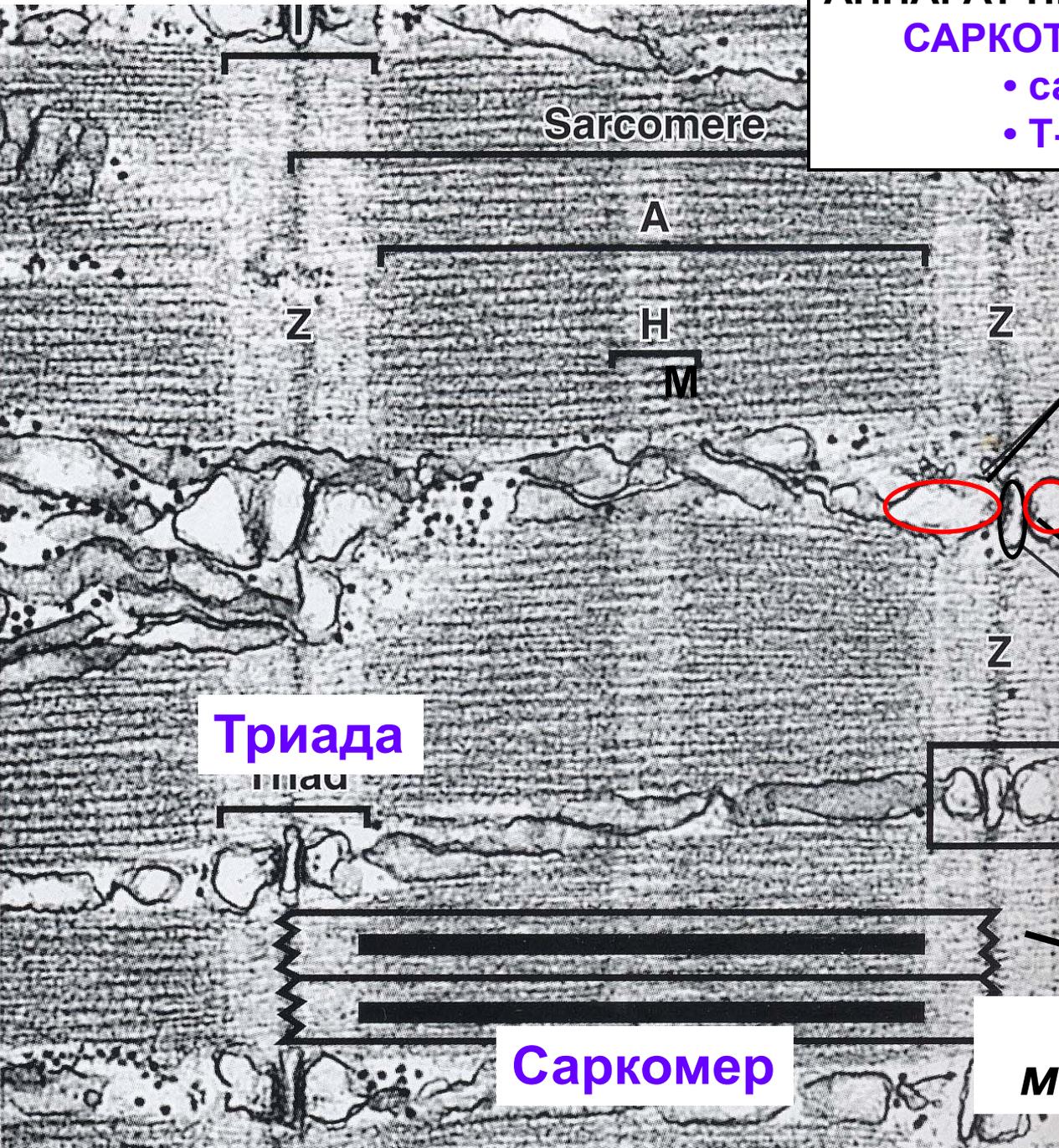


Спектрин,
винилин,
анкирин и др.

Десмин,
ВИМЕНТИН,
филамин

АППАРАТ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУЖДЕНИЯ САРКОТУБУЛЯРНАЯ СИСТЕМА:

- саркоплазматическая сеть
- Т-трубочки



Терминальные цистерны СПР
(кальций-связывающий белок *кальсеквестрин*)

Т - трубочка

Триада

Z - полоска

ЭМФ скелетной мышцы головастика

Триада
Триада

Саркомер

Sarcomere

A

Z

H

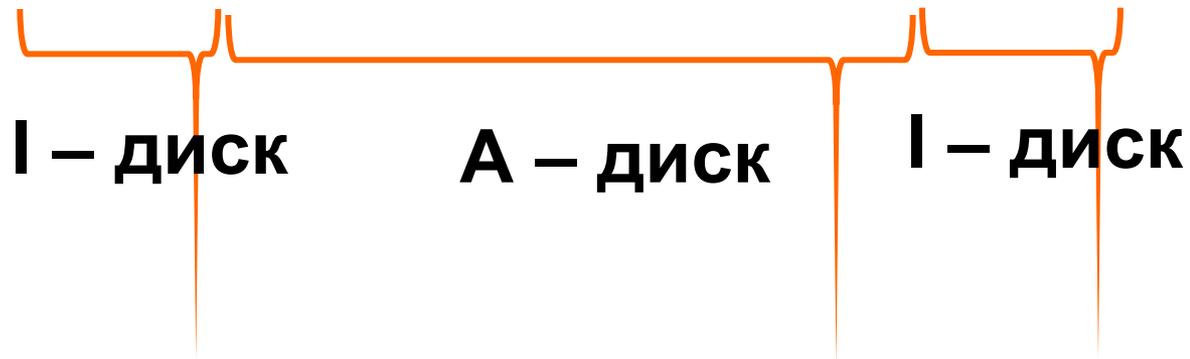
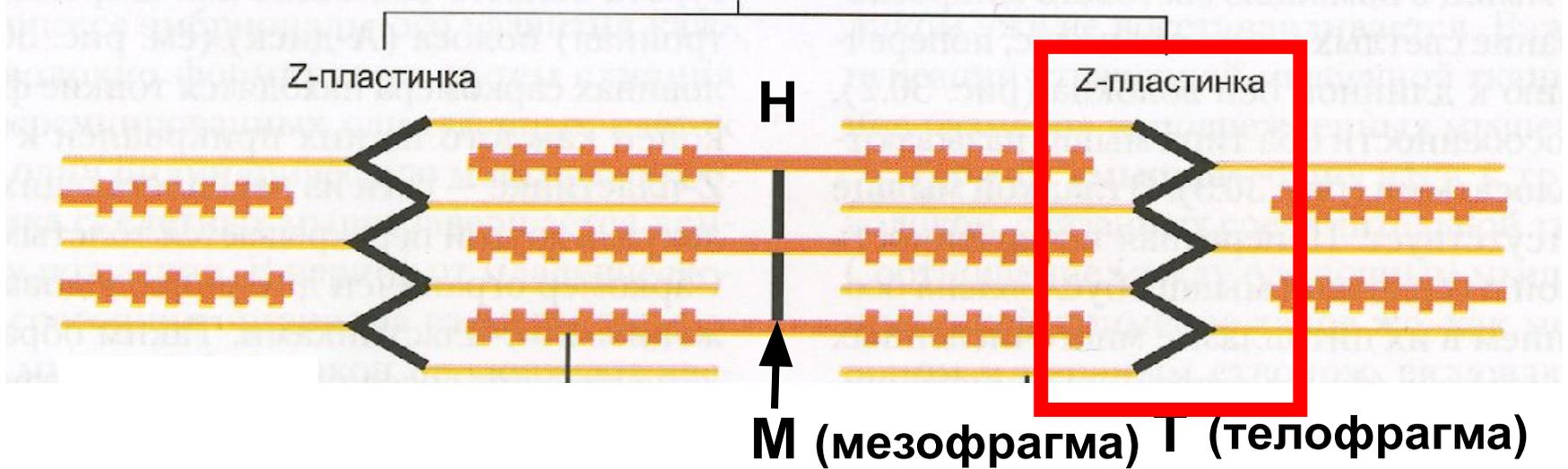
Z

M

Z

Саркомер (миомер)

(размеры у ПОЗВОНОЧНЫХ 2 – 3 мкм → 1,5 мкм)



КЛАССИФИКАЦИЯ ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТЫХ МЫШЦ

По характеру сокращения:

- фазные (способны отвечать на одиночный стимул кратковременным одиночным сокращением)
- ТОНИЧЕСКИЕ (отвечают на повторные нервные стимулы, поддерживают тонус) – у амфибий (у чел. – глазодвигательные)

По скорости сокращения:

- быстрые (генерируют короткие, энергичные сокращения)
- медленные (медленные продолжительные сокращения)

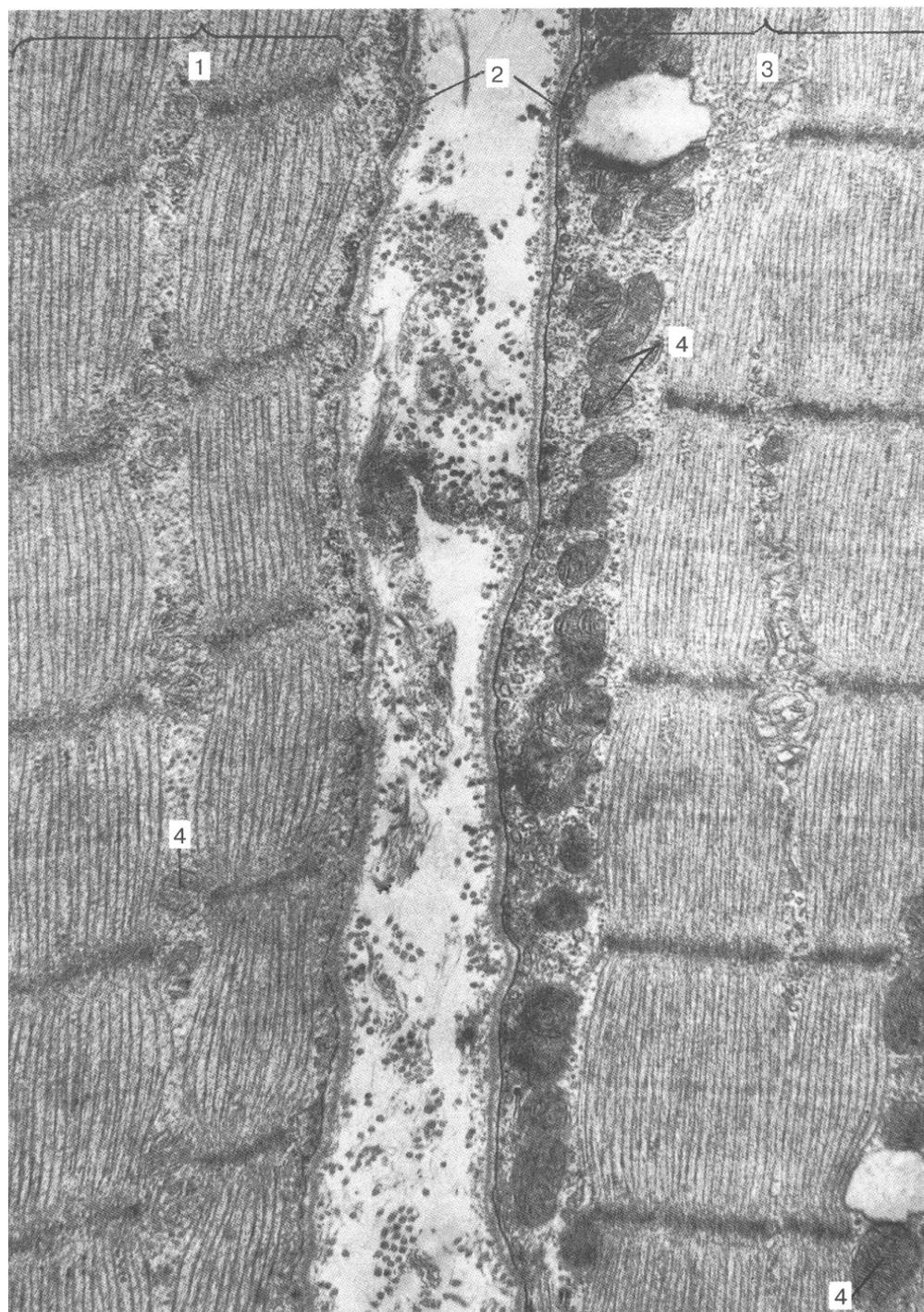
По типу окислительного обмена (путь образования АТФ)

- красные (аэробное окисление)
- белые (анаэробный тип метаболизма)
- промежуточные (окислительно - гликолитические)

ФАЗНАЯ МУСКУЛАТУРА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Признаки	Типы мышц	
	I — красные	II — белые
Цвет	Красный	Белый
Диаметр	Малый	Большой
Миофибриллы	Ширина и количество меньше, чем в белых	Ширина и количество больше, чем в красных
Саркоплазма	Больше, чем в белых	Меньше, чем в красных
Миоглобин	Много	Мало
Митохондрии	Многочисленные	Более редкие
Линии Z и M	Линии Z широкие, линии M слабо выражены или отсутствуют	Линии Z и M выражены
Жир	Много	Мало
Гликоген	Мало	Много
Активность липаз	Высокая	Низкая
Активность фосфо-рилазы	Низкая	Высокая
Активность оксидаз	Высокая	Низкая
Активность щелочной фосфатазы	Очень высокая	Умеренная
Активность кислой АТРазаы	Низкая	Высокая
Активность сукцинатдегидрогеназы	Высокая	Низкая
Кровоснабжение	Обильное	Малое
Сокращение	Длительное, медленное	Кратковременное, быстрое

Белое
мышечное
волокно

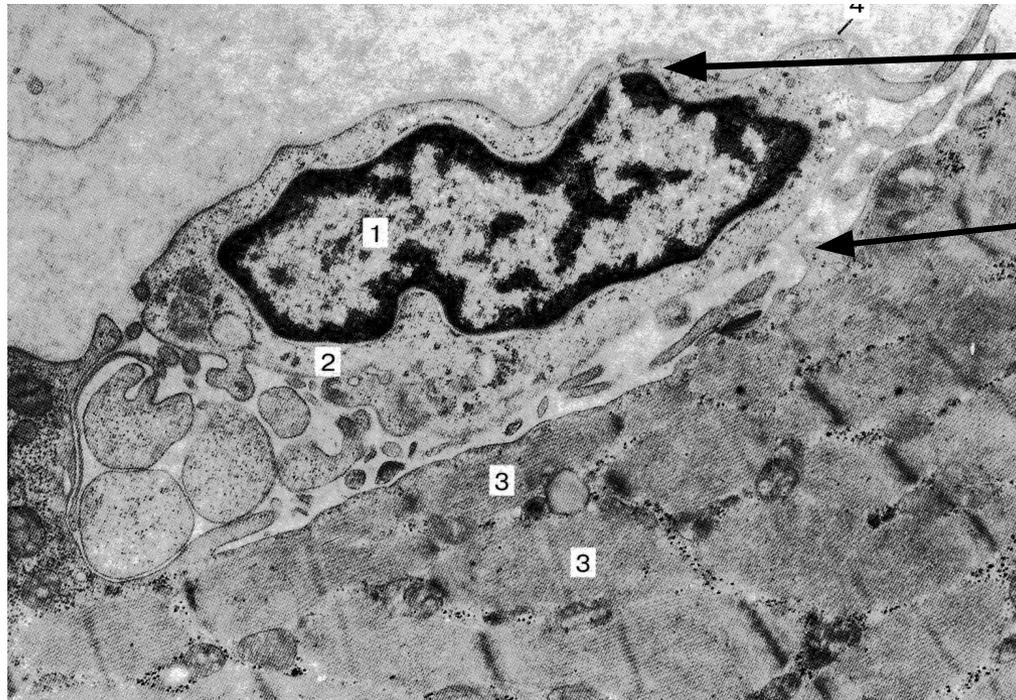


Красное
мышечное
волокно

ФАЗНЫЕ ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТЫЕ МЫШЦЫ

- **быстрые** (быстро утомляющиеся) - белые, волокна II типа
для рывка и недолгой интенсивной работы
- **медленные** (мало утомляющиеся) – красные, волокна I типа
для постоянной работы
- **переходные формы**
- **тонические медленные**
*поддержание позы в гравитационном поле Земли и
положения частей тела относительно друг друга*

МИОСАТЕЛЛИТ МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА



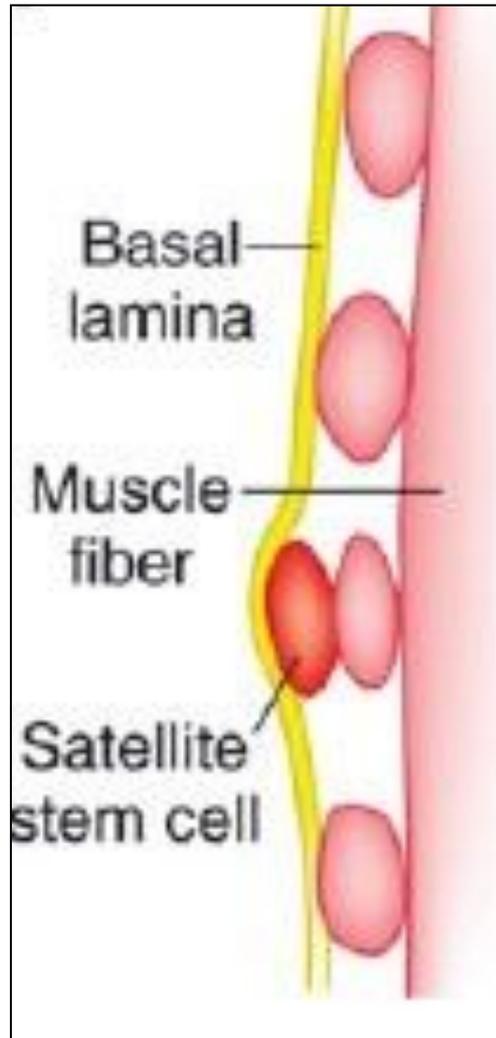
базальная пластинка

сарколемма

Их число снижается с возрастом;
в красных мышечных волокнах – больше, чем в
белых

Миосателлит

- Впервые описаны Mauro в 1961г. на лягушке.
- Имеют высокое ядерно\цитоплазматическое соотношение, много гетерохроматина, сравнительно мало органелл.
- Способны к самоподдержанию – факторы myf (**Myogenic factor**) 5, Pax 3, Pax 7.
- Идентификация в мышечном волокне – по экспрессии Pax 7 (в ядрах, т.к. транскрипционный фактор).
- Их больше в районе контакта мыш. волокна с аксоном мотонейрона, с капилляром.
- Стимулы к активации (миграции к месту повреждения по базальной мембране) и пролиферации – физические нагрузки, электростимуляция, повреждение.
- В клинической практике используют не сателлиты, а уже миобласты (культуру сателлитов крайне сложно поддерживать).
- Трансплантация миобластов – локально в атрофированные мышцы.



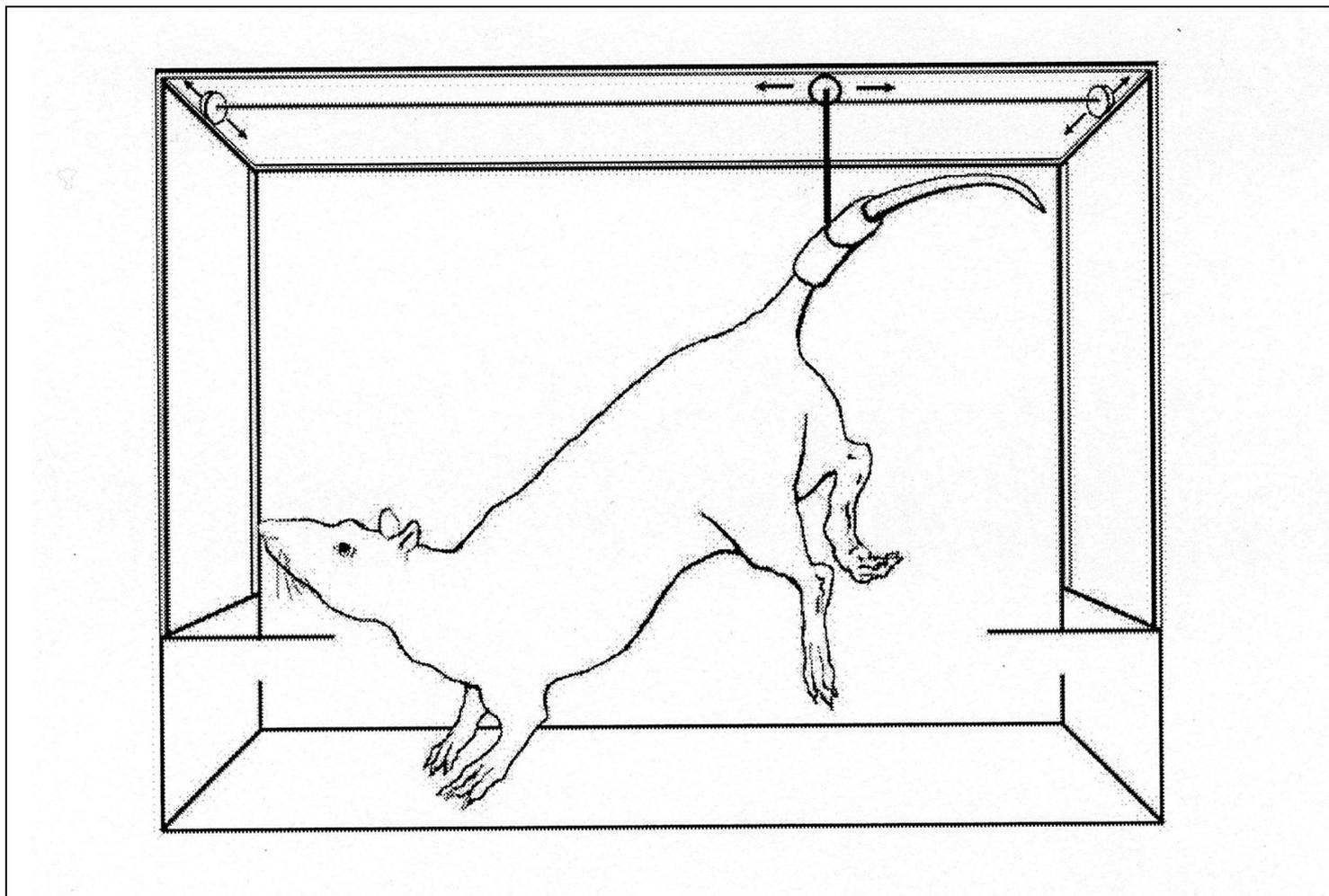
НИША
сателлитной клетки

Морфометрические показатели в МИОЛОГИИ

- **Масса мышцы**
- **Диаметр волокна**
- **Соотношение быстрых и медленных волокон**
- **Относительное число капилляров, их диаметр**
- **Ширина саркомера**
- **Активность СДГ**
- **АТФ-азная активность миозина**

- **«Стандарт» - m.soleus**

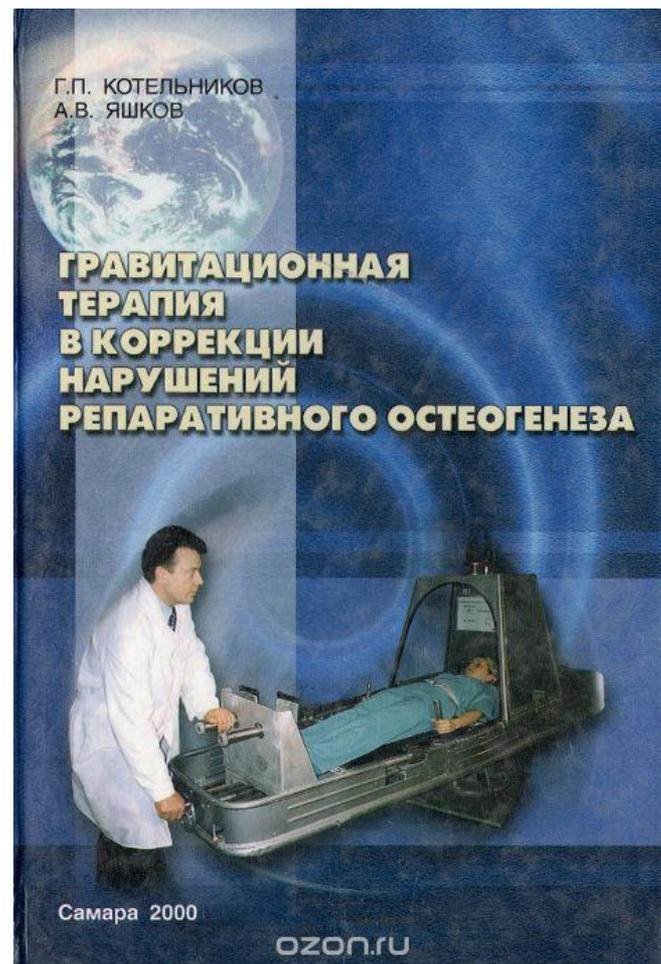
Положение животного при антиортостатическом вывешивании-гравитационная разгрузка



- У крыс, песчанок снижение диаметра мыш.волокон *m.soleus*, тенденция к увеличению числа быстрых волокон

Гравитационная терапия- воздействие ИСТ на организма.

Устранение ишемии, улучшение регенерации в костной, мышечной, хрящевой тканях



Необходимые условия для регенерации мышц

- **Натяжение (установление связи со скелетом)**
- **Восстановление кровоснабжения**
- **Установление иннервации (иначе атрофия мышечных волокон)**

Работы А.Н.Студитского 1949г.

Незначительное повреждение



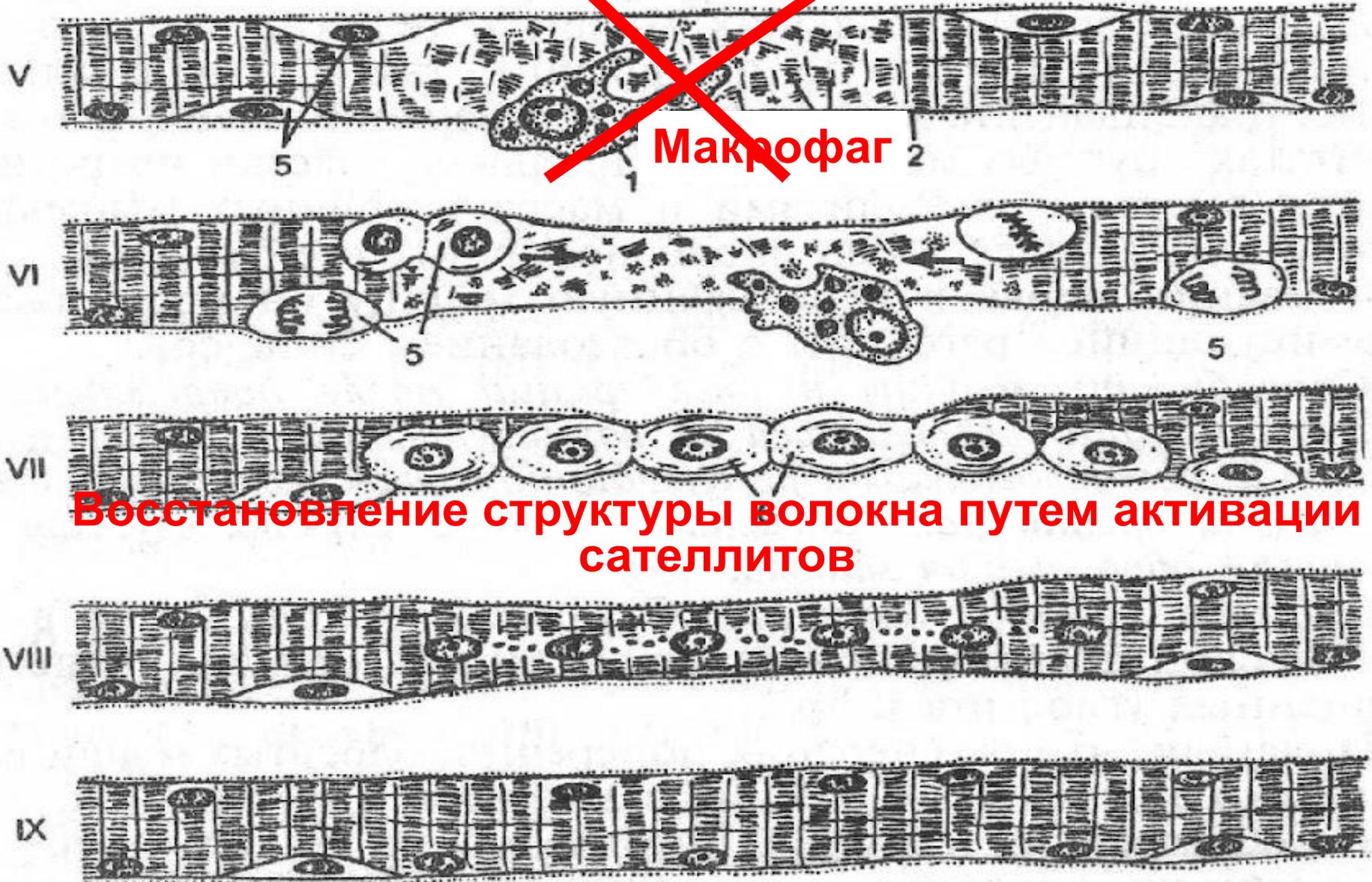
3-4 сут **Макрофаг**

2 недели

Восстановление структуры волокна без активации сателлитов

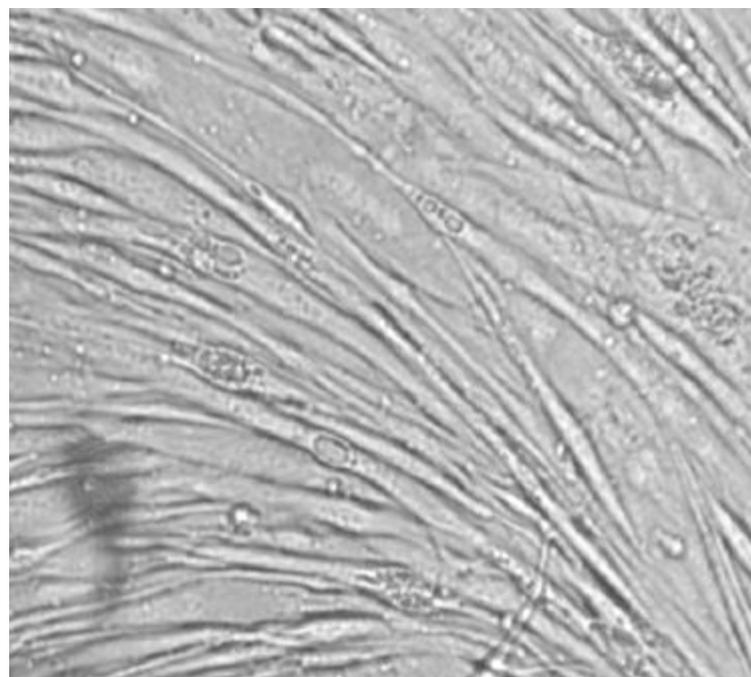
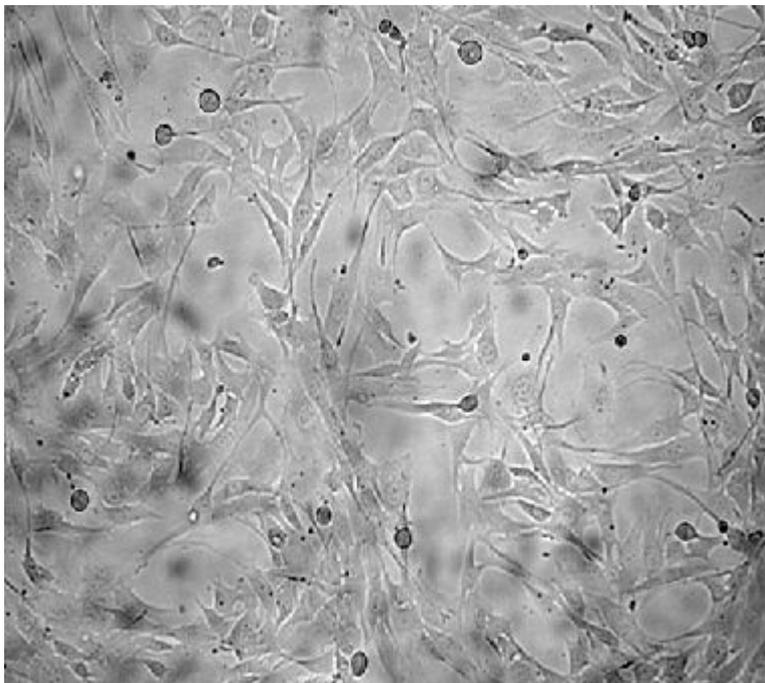
Работы А.Н. Студитского.

Более значительное повреждение



РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В АКТИВАЦИИ САТЕЛЛИТНЫХ КЛЕТОК

HGF	Hepatocyte growth factor	СТИМУЛИРУЕТ ПОКОЯЩИЕСЯ САТЕЛЛИТНЫЕ КЛЕТКИ К ДЕЛЕНИЮ. УЧАСТВУЕТ В РЕГУЛЯЦИИ МИГРАЦИИ САТЕЛЛИТНЫХ КЛЕТОК К МЕСТУ ПОВРЕЖДЕНИЯ МЫШЦЫ
FGF (6, 2)	Fibroblast growth factor	ПРИНИМАЕТ УЧАСТИЕ В РЕГУЛЯЦИИ НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПОВ РЕГЕНЕРАЦИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ. ВАЖНУЮ РОЛЬ ИГРАЮТ РЕЦЕПТОРЫ К FGF: FGFR1 И FGFR4
IGF (1, 2)	Insulin-like growth factor	ОКАЗЫВАЮТ ВЛИЯНИЕ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ САТЕЛЛИТНЫХ КЛЕТОК
TGF-β (1, 2, 3)	β-Transforming growth factor	УЧАСТВУЮТ В РЕГУЛЯЦИИ РОСТА И ВОССТАНОВЛЕНИЯ МЫШЦ. МИОСТАТИН ИНГИБИРУЕТ ПРОЛИФЕРАЦИЮ САТЕЛЛИТНЫХ КЛЕТОК



Миобласты C2C12 и миотубулы

Культивирование сателлитных клеток



Слияние миобластов с образованием миотубул

Мультипотентность

сателлитных клеток *in vitro*:

мезенхимная альтернативная дифференцировка
в адипоциты и остеобласты.

Первично-мышечные миопатии

- **Миодистрофии – деградация мышечных волокон (и замещение их жировой или соединительной тканью)**
- **Миопатии – обусловленные сдвигом обмена веществ и нарушением работы эндокринных желез (митохондриальные миопатии, болезнь Помпе...)**
- **Миотонии и периодические мышечные параличи – нарушения возбудимости мышечных волокон (*не обязательно видимая деструкция мыш.волокон и мыш.слабость*)**
- **Полимиозиты (системные аутоиммунные заболевания)**

Вторично-мышечные (нейрогенные) миопатии

- Нарушения в иннервации
- Денервационный синдром:

при нарушении мотонейронов спинного мозга или их аксонов, возврат к ювенильному состоянию мышечного волокна;

Первые изменения – снижение уровня МП и повышение чувствительности мембраны к ацетилхолину (появление внесинаптических холинорецепторов);

Изменение свойств Na-каналов (уменьшение чувствительности к тетродотоксину и пр.);

Нестабильность МП покоя, фибрилляция мышцы – *диагностическое* значение.

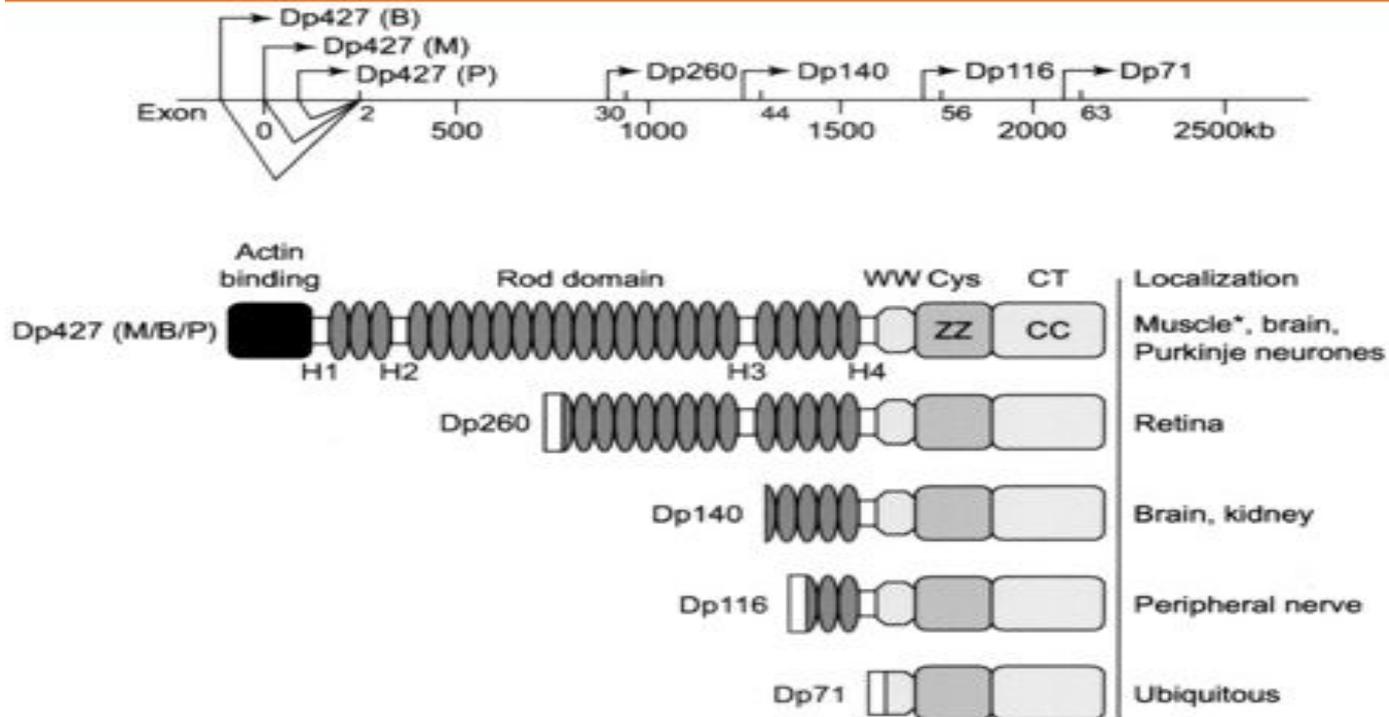
В итоге – денервационный тип атрофии.

Для поддержания денервированной скел.мускулатуры – биостимуляторы (инсулиноподобные нейротрофические ФР, фрагменты АКТГ и др.)

Мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера

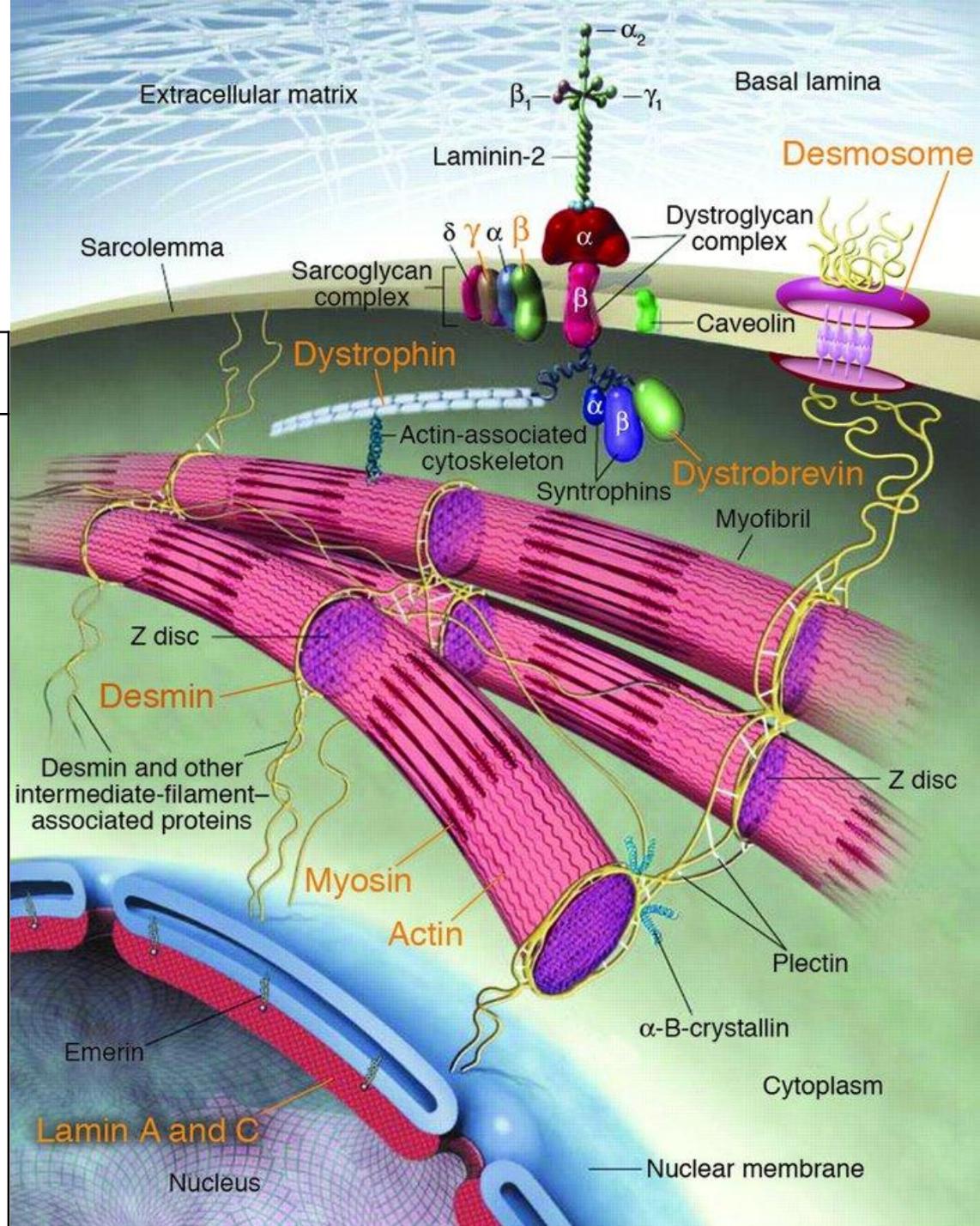
Прогрессирующие мышечные заболевания, вызванные мутациями гена дистрофина, располагающегося в локусе 21ой X хромосомы.

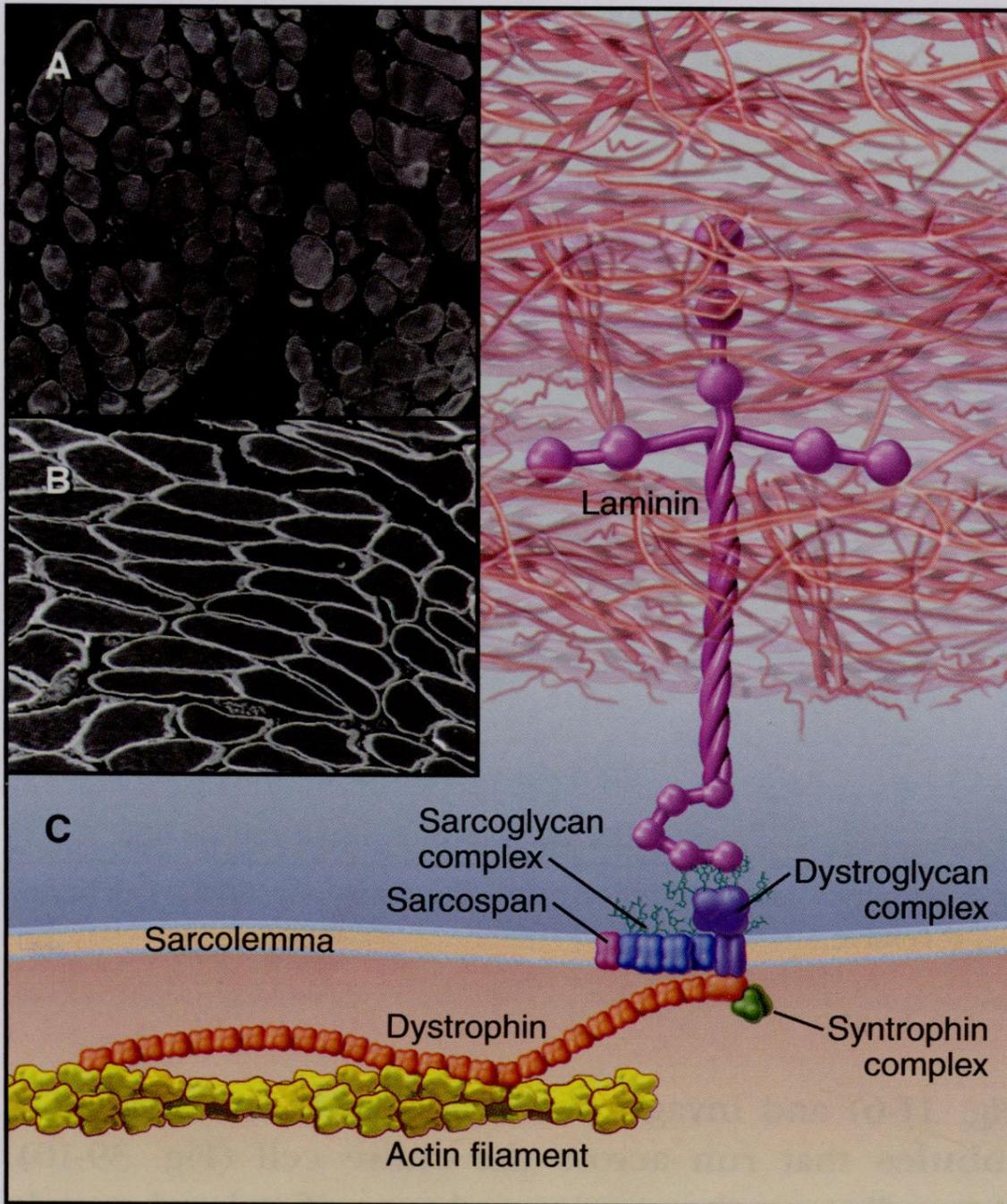
Дистрофин (79 экзонов) и его изоформы



Классификация мышечных дистрофий

Клеточная локализация и белок	Тип мышечной дистрофии
1) Ядро <ul style="list-style-type: none"> • Эмерин • Ламин A/C 	—X-связанная и —Аутосомно-доминантная мышечные дистрофии Эмери-Дрейфуса —LGMD 2A
2) Цитозоль <ul style="list-style-type: none"> • Кальпаин-3 • Фукутин 	—Мышечная дистрофия Фукуяма —Мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера. —LGMD 2G
3) Цитоскелет <ul style="list-style-type: none"> • Дистрофин • Телетонин 	—LGMD 2C-F —LGMD 1C —Врожденная миопатия
4) Сарколемма <ul style="list-style-type: none"> • Саркогликаны • Кавеолин-3 • $\alpha 7$-интегрин • дисферин 	—Миопатия Миоши —Врожденная мышечная дистрофия —Миопатия Бетхлема
5) Внеклеточный матрикс <ul style="list-style-type: none"> • Ламинин $\alpha 2$ • Коллаген IV 	



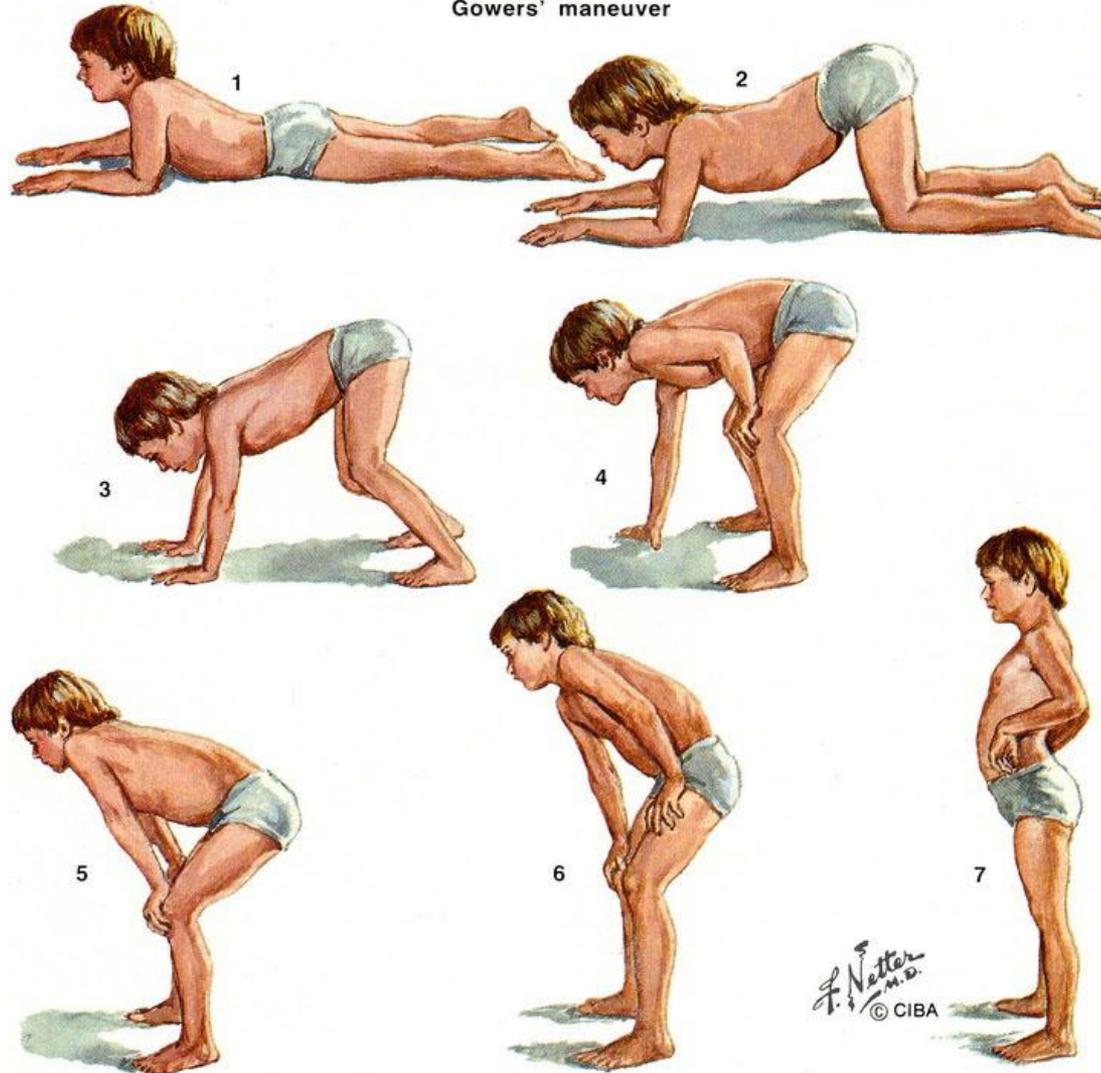


Признаки мышечных дистрофий

- изменения размеров мышечных волокон;
- общая дегенерация мышечной ткани;
- Замещение скелетных мышц жировой и соединительной тканями;
- некроз мышц

Мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера

Duchenne's Muscular Dystrophy (continued)
Gowers' maneuver

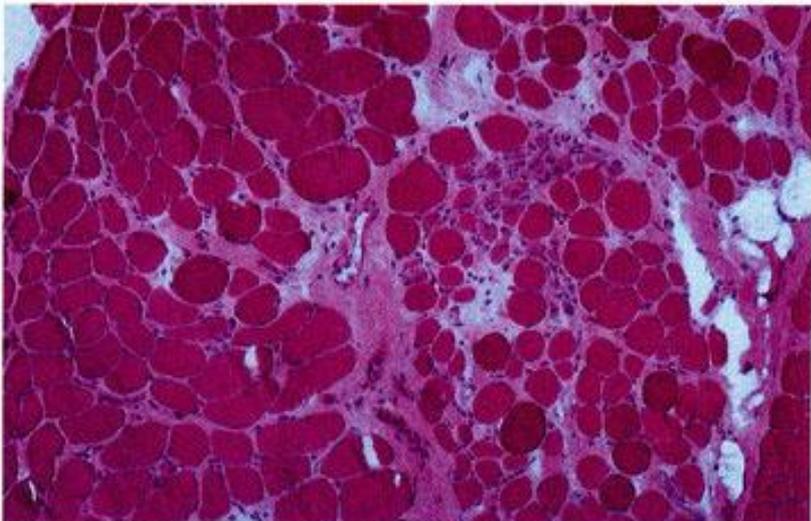
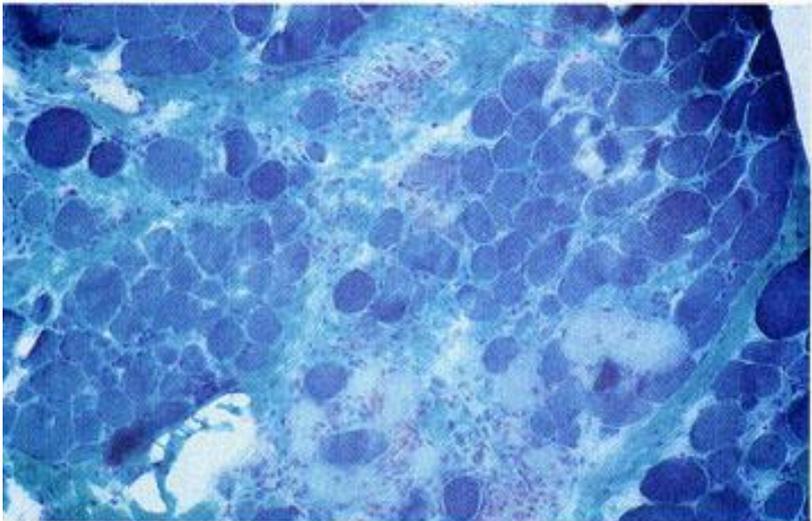


Characteristically, child arises from prone position by pushing himself up with hands successively on floor, knees and thighs, because of weakness in gluteal and spinal muscles. He stands in lordotic posture

F. Netter
M.D.
© CIBA

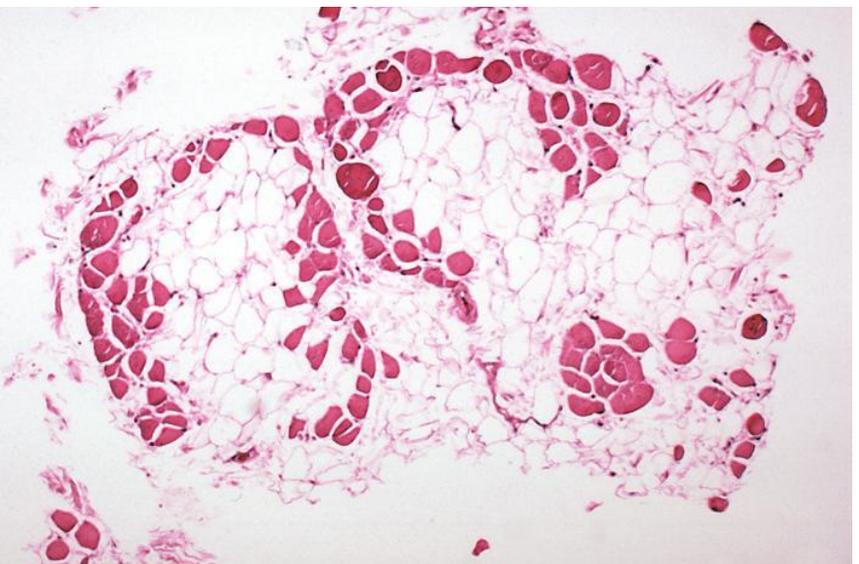
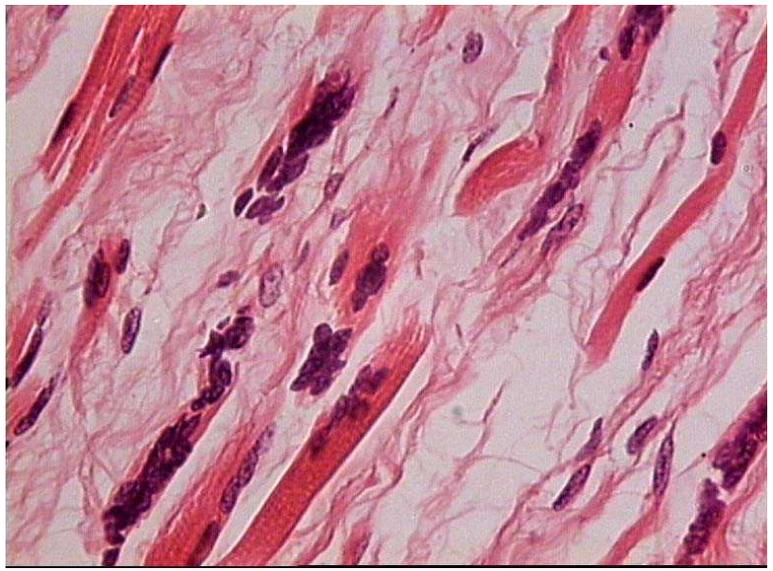
- **Стадия частичной сохранности двигательной функции** – беспорядочные мышечные волокна (нормальные, атрофированные, гипертрофированные), разрастание соединительной ткани в эндомизии
- **Стадия обездвиживания** – единичные атрофированные мышечные волокна среди фиброзной и жировой ткани; лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация

• Стадия частичной сохранности двигательной функции

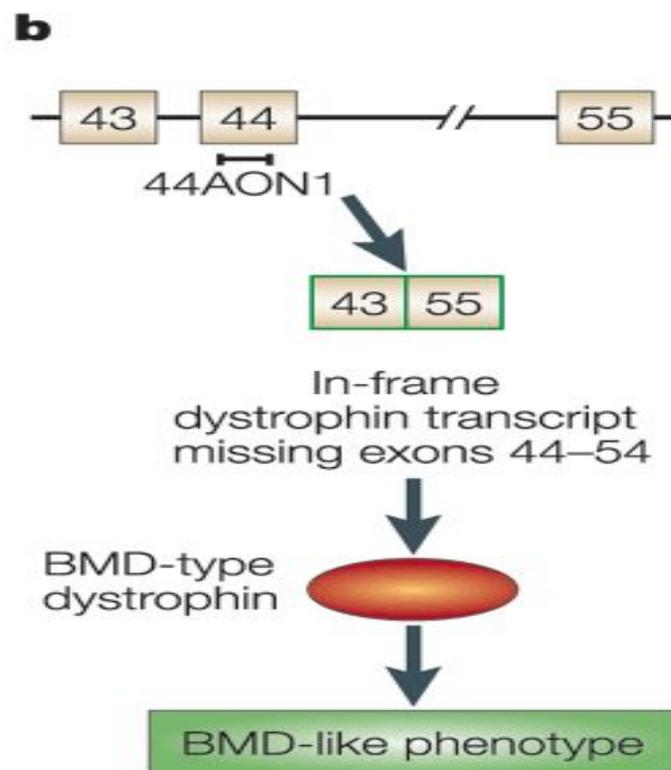
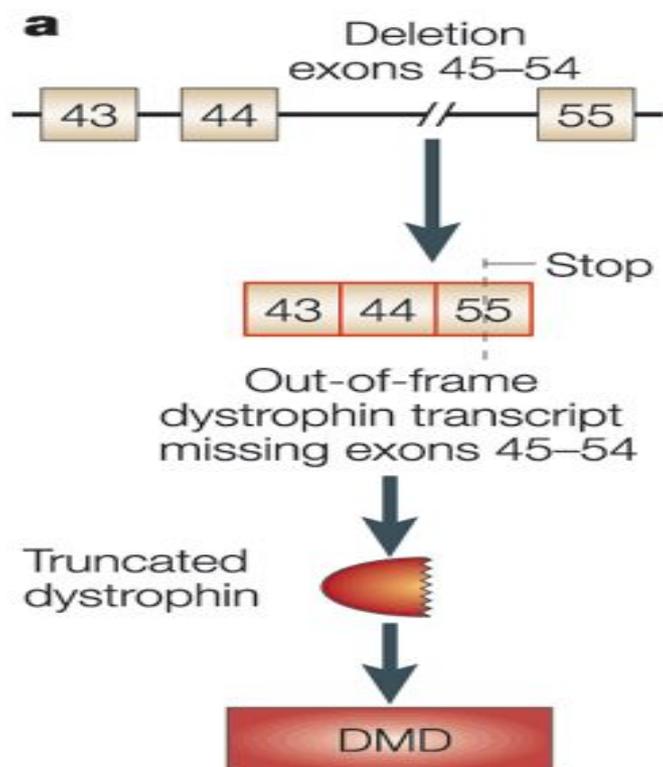


Muscle biopsy specimens showing necrotic muscle cells being removed by groups of small, round phagocytic cells (left, trichrome stain) and replaced by fibrous and fatty tissue (right, PAS stain)

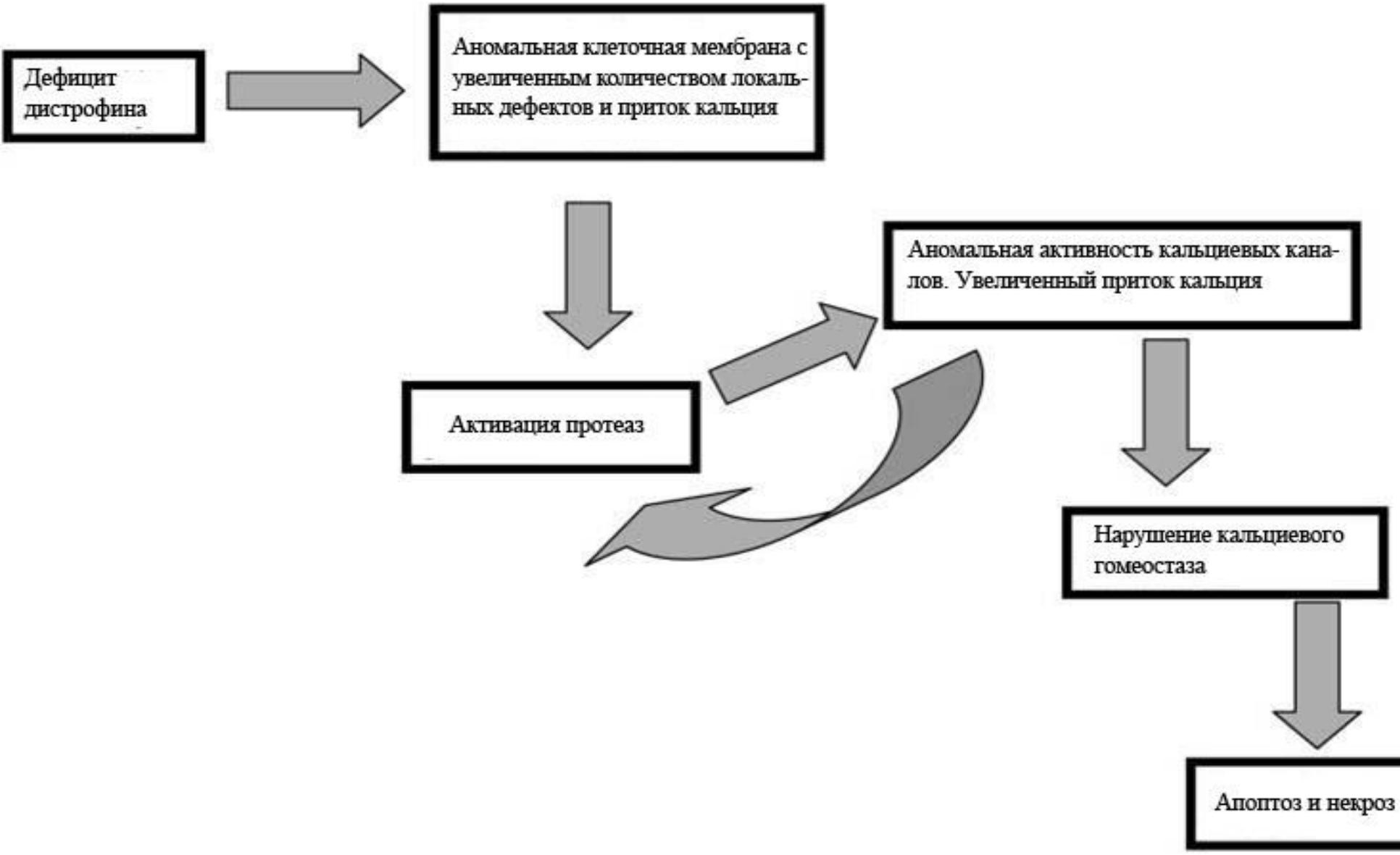
Стадия обездвиживания



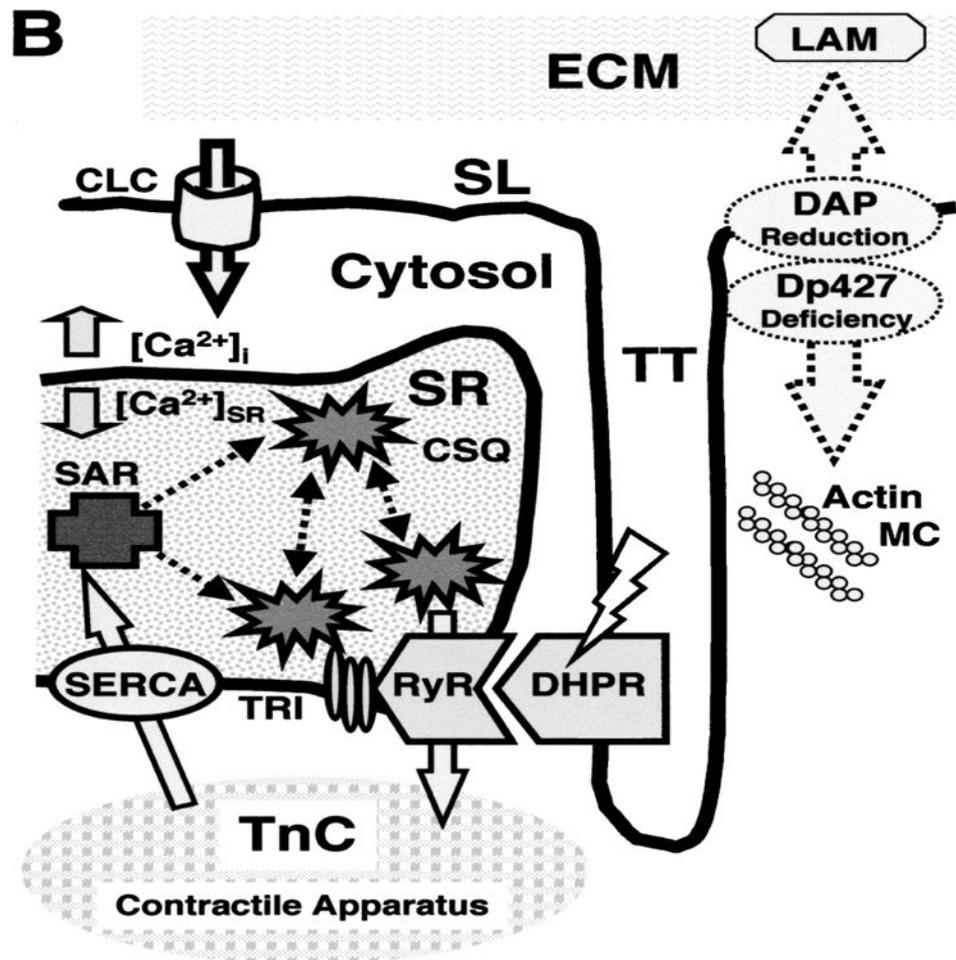
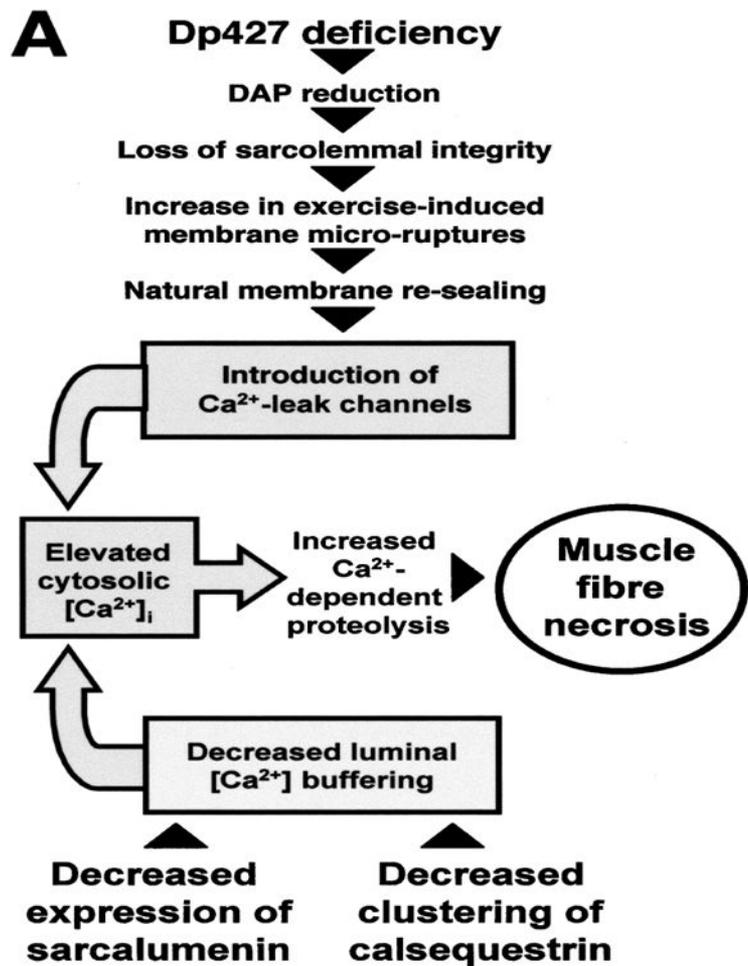
Структурная модель мутаций гена дистрофина при мышечных дистрофиях Дюшенна (a) и Беккера (b)



Механизм развития мышечной дистрофии Дюшенна



Кальциевая гипотеза развития мышечной дистрофии Дюшенна



Кальциевая гипотеза развития мышечной дистрофии Дюшенна

- На мышинной модели mdx показано:
 - ингибирование унипорта кальция в митохондриях скелетных мышц

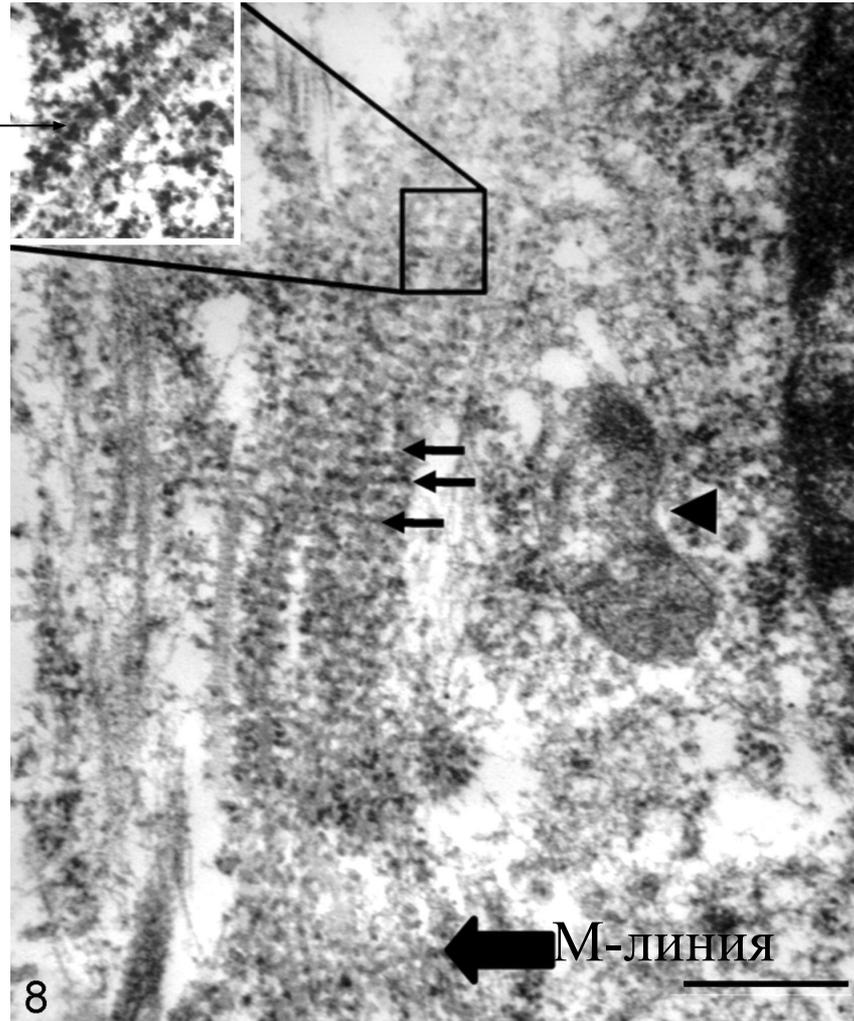
Dubinina et al., 2020

РАБДОМИОСАРКОМЫ

- Гетерогенная группа злокачественных мезенхимальных новообразований, в разной степени дифференцированных в направлении скелетных мышечных волокон (аналогичное в гладких мышцах – лейомиосаркома)
- Чаще у детей, составляют две трети от всех сарком мягких тканей у детей
- Клетки могут напоминать: недифференцированные миобласты, клетки-сателлиты, более дифференцированные вытянутые веретеновидные клетки, многоклеточные миотубулы
- Трансмиссионная электронная микроскопия – золотой стандарт в диагностике рабдомиосарком (Z-линии, миофиламенты, комплексы рибосом и миозина)
- В отличие от других крупноклеточных опухолей имеет позитивное окрашивание на десмин, виментин, негативное – на маркеры лимфомы

Рабдомиосаркома собаки. ТЭМ

Полирибосомы и
миозиновые
филаменты



КЛАССИФИКАЦИЯ РАБДОМИОСАРКОМ

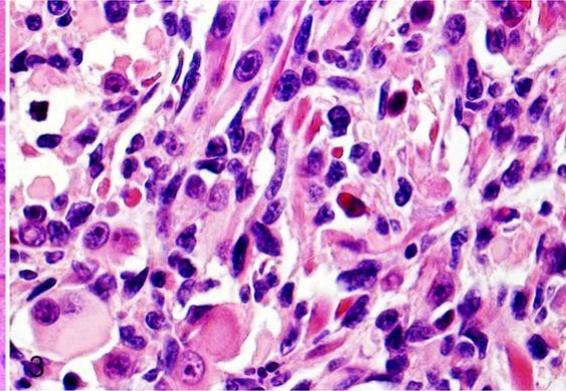
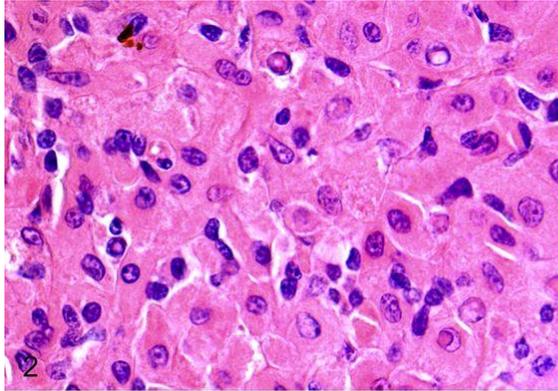


у
детей,
чаще
до 15
лет

- **ЭМБРИОНАЛЬНАЯ** – ОКОЛО 60%
У детей 2-5 лет, обычно на голове, шее, в глазных впадинах, наиболее чувствительна к цитостатикам.
Состоит их округлых и веретеновидных клеток.
- **БОТРИОДНАЯ**
Чаще в мочеполовой системе, характерны полиплоидные образования
- **АЛЬВЕОЛЯРНАЯ**
Чаще локализация на туловище, чаще у юношей, крайне агрессивна, метастазирует. Образована округлыми и клетками неправильной формы.
- **ПЛЕЙОМОРФНАЯ**
самая редкая
Из глубокорасположенных мышц, обычно локализация на конечностях, пациенты старше 30 лет

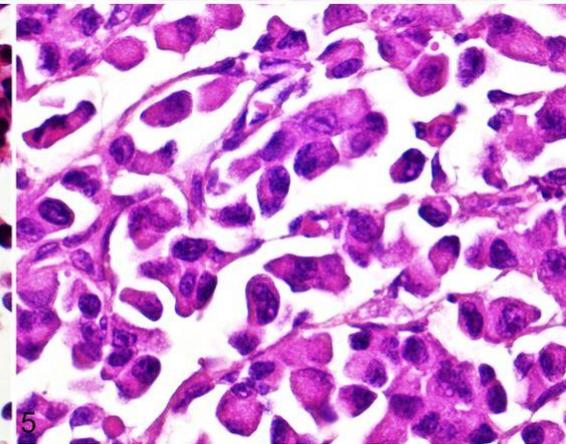
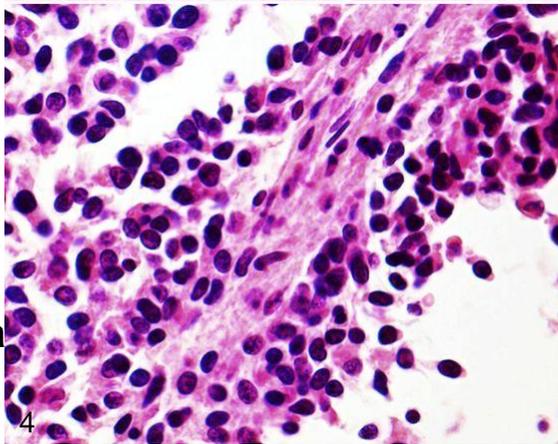
Разные типы рабдомиосарком (гем.-эоз.) собак.

Эмбриональная:
клетки сходного
размеры,
эозинофилия
цитоплазмы



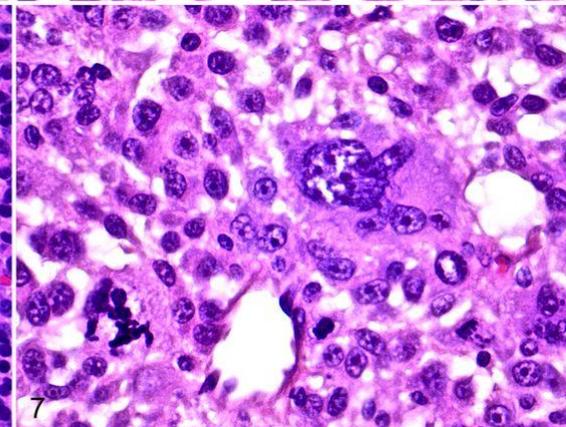
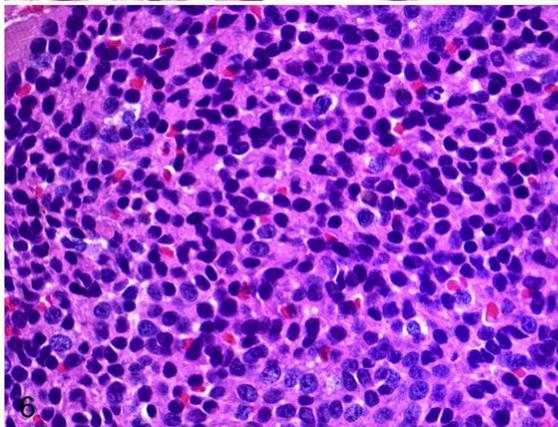
Ботриоидная:
встречаются
веретеновидные
клетки и
миотубулы.
Моч. пузырь, матка

Альвеолярная:
Самый
неблагоприятный
прогноз.
группы клеток
напоминают
альвеолы. Иногда
многоядерные



Альвеолярная:
Вариант с более
крупными клетками

Альвеолярная:
Солидный подтип.
Малый объем
цитоплазмы,
гиперхромные
ядра



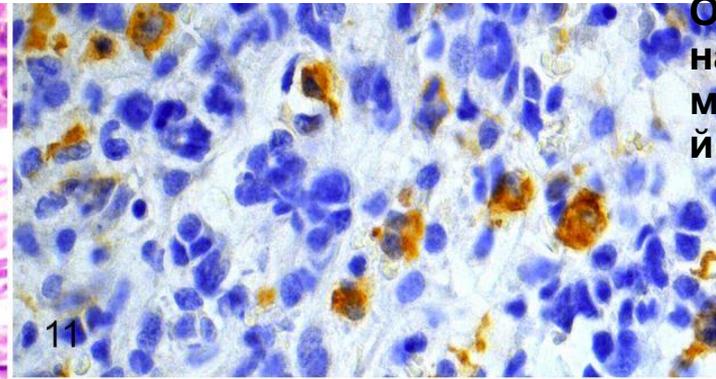
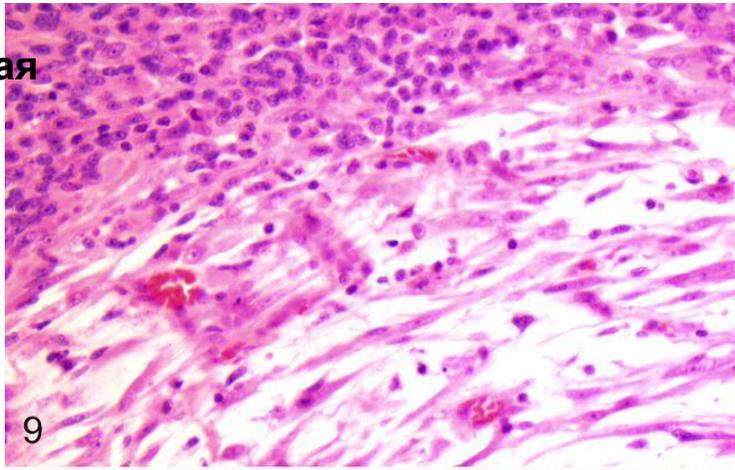
Плейоморфная:
Чаще у взрослых.
Разнообразие
форм и размеров
клеток, числа ядер.

Цитогенетика и патогенез рабдомиосарком

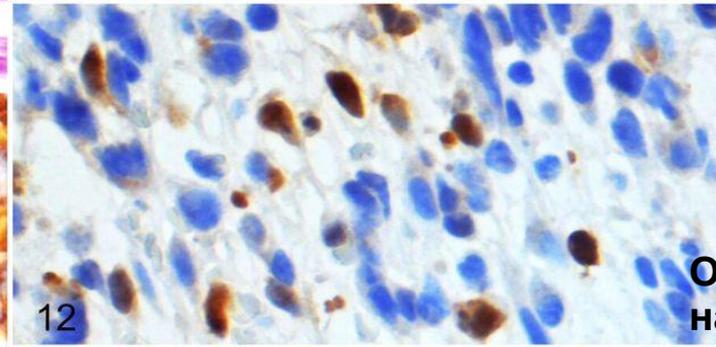
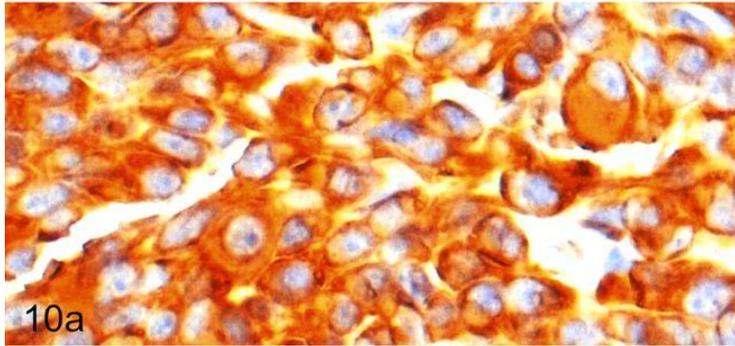
- Аномалии хромосомы 11p15, что ведет к двукратному превышению экспрессии IGF-II, нарушению прохождения по клеточному циклу и клет. пролиферации.
- Вариации по содержанию ДНК от диплоидности до полиплоидности. Худший прогноз- при диплоидности.
- В альвеолярных рабдомиосаркомах транслокация между длинными плечами хромосом 2 и 13, в итоге слияние генов *PAX3* (Paired box family) и *FKHR* (Forkhead box family). На этом основан тест дифф. диагностики между альвеолярной и эмбриональной формами рабдомиосарком.
- Слияние генов *PAX3* и *FKHR* ведет к неконтролируемому росту клеток, подавлению генов-онкосупрессоров, увеличению содержания MyoD1 и миогенина.
- Также повышены MDM2, CDK4 и циклин D. MDM2 инактивирует p53. Накопление CDK4 и циклина D ведет к неконтролируемой пролиферации через фосфорилирование Rb.

Иммуногистохимические маркеры в диагностике рабдосаркомы

Эмбриональная
Форма РМС.
Гем.-эозин

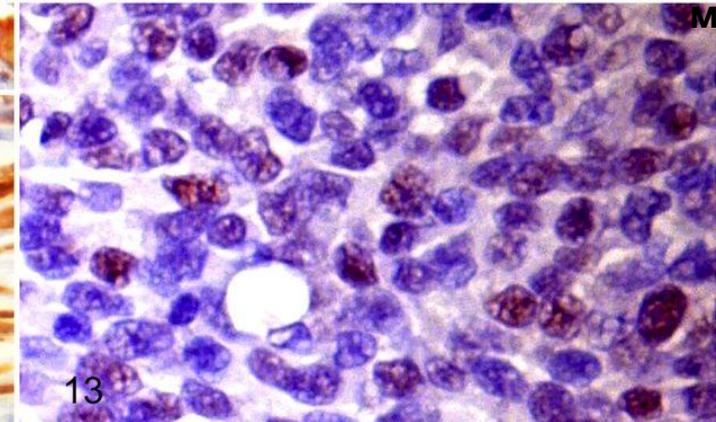


Окраска
на
мышечны
й актин



Окраска
на
миогенин

Окраска
на десмин



Окраска на Myo D

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ скелетных мышц.

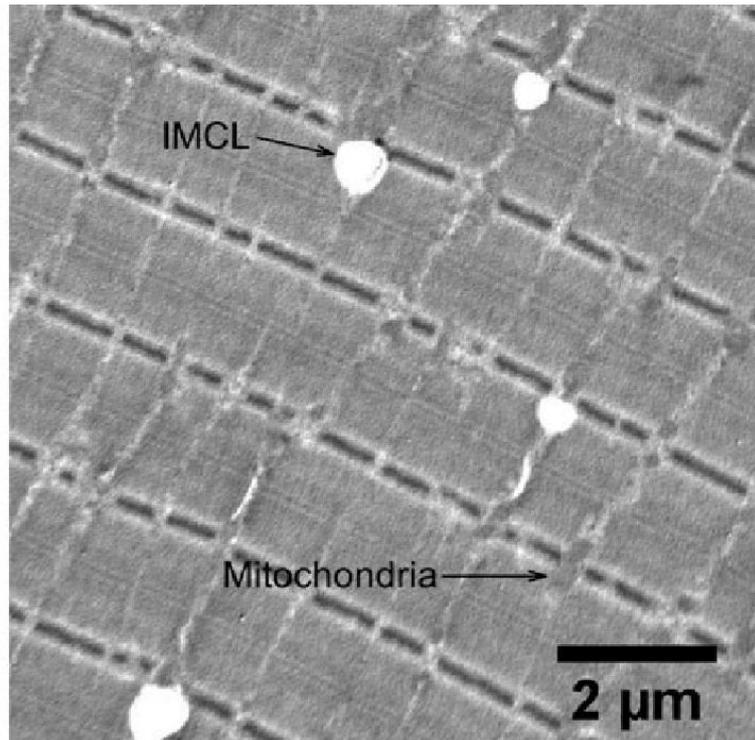
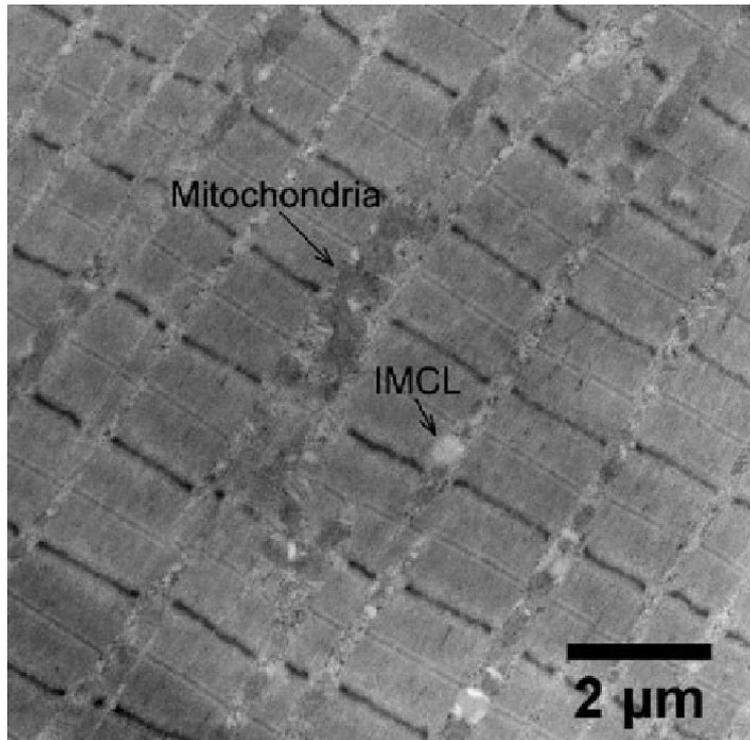
Накопление жировых капель между миофибриллами.

С возрастом в скелетных мышцах развивается **саркопения** - постепенное снижение мышечной массы и ослабление мышечной активности.

Возрастная группа 71-80 лет.



Скелетная мышца у молодых (слева) и старых (справа) добровольцев, отражающая изменение с возрастом количества и размеров митохондрий, а также жировых капель. Можно видеть снижение числа митохондрий в старости, в то время как размер и плотность жировых капель увеличиваются



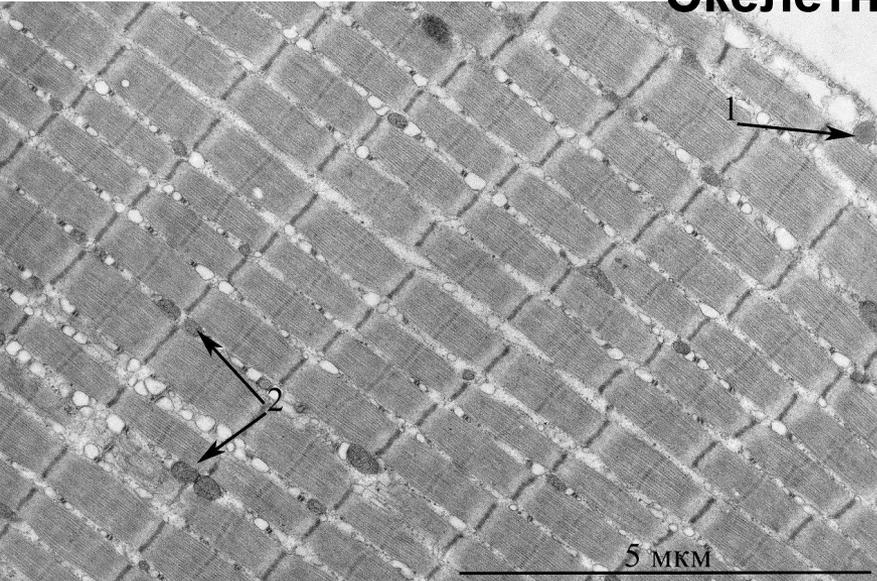
Голый землекоп (*Heterocephalus glaber*)



Самая высокая продолжительность жизни среди грызунов— **до 32 лет** и более – и на протяжении большей части жизни демонстрируют основные признаки пренебрежимого старения (медленный статистически неразличимый темп старения, при этом организм должен поддерживать способность к размножению, а уровень смертности не должен расти с возрастом после полового созревания)

Скелетные мышцы голого землекопа

Возраст 6 месяцев



Возраст 60 месяцев

